Aus der Abteilung für Anästhesie und Intensivpflege
Chefarzt: Prof. Dr. G. Clauberg
der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen

Untersuchungen über die chronische Narkosebelastung des Anästhesie- und Operationspersonals unter besonderer Berücksichtigung des Halothans

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
SABINE PIRSCHEL
geborene Ottmar
aus Tübingen

1977

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523707_0079

Aus der Abteilung für Anästhesie und Intensivpflege
Chefarzt: Prof. Dr. G. Clauberg
der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen

Untersuchungen über die chronische Narkosebelastung des Anästhesie- und Operationspersonals unter besonderer Berücksichtigung des Halothans

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
SABINE PIRSCHEL
geborene Ottmar
aus Tübingen

1977

Dekan:	Professor Dr. R. Lempp
1. Berichterstatter:	Professor Dr. G. Clauberg (Professor Dr. R. Schorer)
2. Berichterstatter:	Professor Dr. H. Weichardt

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

SOFORTDRUCK H. G. VOGLER TÜBINGEN

meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

EINLEITUNG	1
ALLGEMEINER TEIL	2
MATERIAL UND METHODIK	13
ERGEBNISSE	30
DISKUSSION	44
ZUSAMMENFASSUNG	51
LITERATURVERZEICHNIS	54

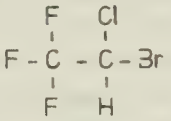
EINLEITUNG

Vor 20 Jahren wurde das Inhalationsnarkotikum HALOTHAN eingeführt. Nach der ersten Euphorie häuften sich im Laufe der Zeit Meldungen über Leberschäden bei Patienten, die eine Halothannarkose erhalten hatten. Erst relativ spät begann man sich Gedanken zu machen über die Gefährdung des Anästhesie- und Operationspersonals durch die chronische Inhalation von überschüssigen Narkosegasen, die über das Überdruckventil abströmen. Inzwischen wird gefordert, dass die angeschuldigten Narkosegase aus den Operationsräumen entfernt werden müssen, obwohl ihre Schädlichkeit bis heute nicht eindeutig bewiesen ist.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Konzentration auftretenden Narkosegase in den Operationssälen unter verschiedenen Bedingungen zu bestimmen und sich mit den Möglichkeiten ihrer Beseitigung zu befassen.

ALLGEMEINER TEIL

Nach der Einführung des Inhalationsanästhetikums HALOTHAN, das als gesättigter Kohlenwasserstoff zu den gemischt halogenierten Derivaten zählt, im Jahre 1956 durch RAVENTOS (62) galt Halothan für einige Jahre als nahezu ideales Anästhetikum.



HALOTHAN: 2-Brom-2-Chlor-1,1,1-Trifluoräthan

Die wichtigsten Kriterien hierfür sind:

- rasche Reflex- und Bewußtlosigkeit
- starke Analgesie
- weitgehende Kreislaufstabilität
- gute Steuerbarkeit
- Nichtbrennbarkeit
- einfache Anwendbarkeit
- fehlende Organschädigung
- Wirtschaftlichkeit.

Diese Kriterien treffen bis auf die letzten zwei Punkte für Halothan zu.

Da Halothan wie gesagt ein halogenierter Kohlenwasserstoff ist (s.Formel), wurde es schon frühzeitig mit Chloroform verglichen, dessen Lebertoxizität ja bekannt war (18). Im Vordergrund der nun einsetzenden Untersuchungen stand der Patient, da sich im Laufe der Jahre Berichte über Hepatitiden nach Halothan-Narkosen häuften (3,14,18, 38,46,52,61,89,90). Deshalb wurde 1963 in den Vereinigten Staaten das "Commitee on Anesthesia of the National Council" gegründet, das in einer großangelegten retrospektiven Studie der Frage der Lebertoxizität des Halothans beim Patienten nachging.

Bei 856 000 Narkosen fand sich in 82 Fällen eine massive Lebernekrose (≙ 1:10 000), wobei sich allerdings nur bei 9 Fällen (≙ 1: 35 000) Halothan als mögliche Ursache herausstellte . Im Abschlußbericht wurde festgestellt, daß Halothan zwar als leberschädigendes Agens in Frage kommen könnte, die Häufigkeit der beobachteten Nebenwirkungen war jedoch statistisch nicht signifikant. Selbst eine Verdopplung der Häufigkeit hätte noch immer dem Zufall zugeschrieben werden können (19).

Die chronische Einwirkung auf das Anästhesie-Personal wurde lange Zeit überhaupt nicht berücksichtigt, obwohl schon 1918 von KELLING (48) und 1925 von PERTHES (6o) Beobachtungen über typische Beschwerden des Operations-Personals und ihre Verhinderung durch die Absaugung der Narkosegase berichtet wurde (s. Fotos S. 4).

1966 untersuchte VAISMAN (94) als einer der Ersten die Arbeitsbedingungen in den Operationsräumen und ihren Einfluß auf die Gesundheit der Anästhesisten - allerdings handelte es sich hierbei in 98 % um Äthernarkosen. Neben Beschwerden wie Kopfschmerzen, Schlafstörungen, schneller Ermüdbarkeit, Übelkeit und Appetitlosigkeit fand sich vor allem ein hoher Prozentsatz an Spontanaborten bei Anästhesistinnen: von 31 Schwangeren hatten 18 einen Spontanabort, zweimal trat eine Frühgeburt auf und ein Kind hatte Mißbildungen. Leider fehlt in dieser Arbeit eine Kontrollgruppe.
Nachdem aber BELFRAGE et al. (12) eine kurze Fallbeschreibung und KLATSKIN und KIMBERG (47) eine ausführliche Kasuistik über den Fall eines Anästhesisten, der - bis auf eine Ausnahme - nach jeder Halothan-Exposition mit Ikterusschüben, Fieber und Transaminasen-Anstieg reagierte, berichteten, konnte eine Leberschädigung durch Halothan beim Anästhesie-Personal nicht länger ausgeschlossen werden.

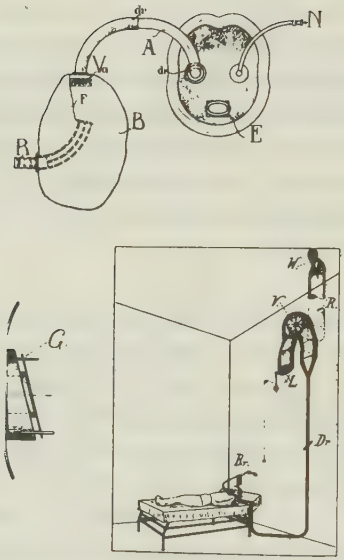


Abb.1: Absaugvorrichtung (Kelling 1918)

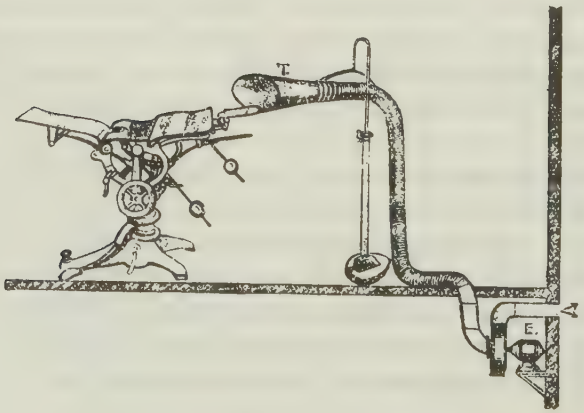


Abb.2: Absaugvorrichtung (Perthes 1925)

Für eine Leberschädigung durch ein Medikament oder seine Metaboliten gibt es verschiedene Möglichkeiten:

1. die direkte toxische Wirkung, für die nach KLATSKIN (46) folgende Kriterien gelten:

- eine Organschädigung mit einem bestimmten histologischen Bild, die nach einer gewöhnlich kurzen Latenzzeit auftritt

- die Schädigung tritt bei allen exponierten Individuen auf und ist im Tierversuch jederzeit reproduzierbar

- die Schädigung ist dosisabhängig

Diese Kriterien treffen für Chloroform und Methoxyfluran weitgehend zu, nicht jedoch für Halothan.

2. Einige Autoren (27,47,58,61,72) vermuteten eine Sensibilisierung.
Dafür gibt es zwei Möglichkeiten, erstens daß Halothan selbst als Antigen wirkt oder zweitens, daß ein Metabolit als Hapten fungiert. Gegen die erste Möglichkeit spricht, daß das Halothan-Molekül zu klein ist, um immunogen zu wirken.

Einige klinische Befunde sprechen jedoch für ein allergisches Geschehen:

- Eosinophilie
- Hautausschläge
- Gelenkschmerzen
- Fieber
- 5o-6o % aller an einer "Halothan-Hepatitis" erkrankten Patienten hatten zuvor mehr als eine Halothan-Narkose erhalten

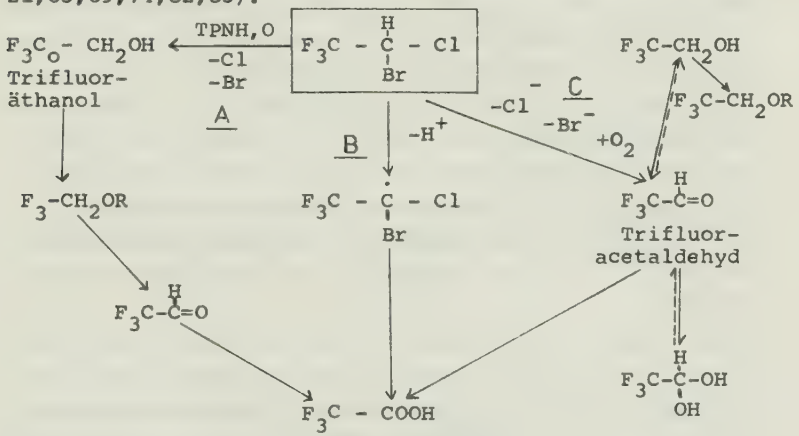
VAN DYKE und CARNEY berichteten 1972 jedoch über 11 Patienten mit Leberparenchymschäden nach Halothan, die bei erneuter Exposition keine Symptome mehr zeigten.

3. Andere Autoren (1,21,64) sprechen sich für eine von Halothan-Metaboliten verursachte primäre Leberschädigung aus. Da die von KLATSKIN geforderten Toxizitäts-Kriterien jedoch nicht nur für den Ausgangsstoff, sondern auch für seine Metaboliten gelten, kommen hierfür nur irreguläre Metaboliten in Frage. Für diese These spricht die Tatsache, daß sehr viel seltener Leberschäden nach Halothan-Narkosen auftreten, als es statistisch aufgrund der grossen Zahl an durchgeführten Halothan-Narkosen der Fall sein müßte. Möglicherweise spielen genetische oder familiäre Zusammenhänge wie beim Cholinesterase-Mangel eine Rolle.

4. Auch ein interkurrenter Infekt mit Hepatitisviren in Form einer anikterischen Hepatitis könnte die Ursache für die Leberschädigung sein (4,66,76). BUNKER (18) vermutete, daß in Amerika jährlich 2oo - 3oo Patienten während der Inkubationszeit einer Virus-Hepatitis operiert werden.

STOFFWECHSEL
============

Ursprünglich nahmen RAVENTOS und DUNCAN (62) an, daß Halothan, da es chemisch relativ inert ist, unverändert über die Ausatemluft abgegeben wird. STIER (81) beschrieb als Erster einen möglichen Abbauweg des Halothans bei Ratten. Inzwischen werden mehrere Wege diskutiert (1,lo, 21,63,69,74,82,83).



Trifluoressigsäure

A Chenoweth,Van Dyke (1965) B Stier (1965,1966)

C Otani (Airaksinen 1968)

Biotransformation des Halothans

Obwohl sich Halothan über den ganzen Organismus verteilt, (86) finden sich Schäden nur in den für die Ausscheidung bzw. Metabolisierung verantwortlichen Organen Leber und Niere (54). Damit hat man einen Hinweis, daß nicht die Grundsubstanz, sondern ein Metabolit für die Schädigung verantwortlich zu machen ist.

Der Stoffwechsel der halogenierten Kohlenwasserstoffe erfolgt mit Hilfe des substratunspezifischen, arzneimittelabbauenden Enzymsystems der Leber und zwar in den Membranen des endoplasmatischen Retikulums der Leberzelle, in Abhängigkeit von molekularem Sauerstoff und NADPH (24,25,37,59,65,66). Halothan wird kovalent an das mikrosomale Eiweiss gebunden. Die Metabolisierungsrate beträgt etwa 15 % (84). Autoradiographisch konnte nachgewiesen werden (25), dass sich zwei Stunden nach der Inhalation cirka 83 % der totalen Blutradioaktivität des ^{14}C-markierten Halothans als nicht-volatile Metaboliten in der Leber finden. Als Endprodukte wurden im Urin Bromide, Chloride und Trifluoressigsäure nachgewiesen (82,83). ALTER (4) hält es für denkbar, daß - analog zum Cholinesterasemangel - eine Verminderung oder das Fehlen eines halothanspezifischen Fermentes der Leber die entgiftende Funktion verhindert und damit einen Angriff giftiger Metaboliten auf das Lebergewebe auslöst.

Abgesehen von den obengenannten Endprodukten konnte jedoch bisher keine der postulierten Zwischenstufen oder Radikale direkt nachgewiesen werden.

TIERVERSUCHE

Unter der chronischen Einwirkung von Halothan kommt es im Tierversuch zur Lebervergrößerung (24,59,65,66,70,92), die histologisch mit acino-zentraler Verfettung und Glykogenentspeicherung einhergeht und elektronenmikroskopisch sichtbare Veränderungen an den Mitochondrien hervorruft. Später kommt es zur Bindegewebsproliferation in der Peripherie des Hepatons, die zu einer feinseptalen Fibrose führen kann.

Weitere Tierversuche beschäftigten sich mit der Frage der Teratogenität und der Aborthäufigkeit. BRUCE et al (15) konnten zeigen, daß durch klinische Inhalationsanästhetika-Konzentrationen Mitosehemmung, Aborte und Resorptionen der Feten hervorgerufen werden.
BASFORD und FINK (11) fanden vermehrt Wirbel- und Rippenanomalien bei Ratten, die jedoch auch nach Gabe von N_2O auftraten. KESSLER und KREYBIG (49) fanden eine ausgeprägte abortive, jedoch keinerlei teratogene Wirkung bei Ratten - sie applizierten das Halothan jedoch intraperitoneal. WITTMANN und DOENICKE (3o,97) fanden ebenfalls bei Ratten je nach Dauer und Höhe des Halothan- und Sauerstoffgehaltes eine Abortrate von 44 - 5o % gegenüber 15 % in der Kontrollgruppe. Es wird jedoch darauf hingewiesen, daß reiner Sauerstoff ebenfalls embryotoxisch wirkt.
Diese an Kleintieren gewonnenen Erkenntnisse können jedoch höchstens Hinweise auf die Möglichkeit einer schädigenden Wirkung beim Menschen geben.

Bestimmungen der Halothan-Konzentrationen im Blut (39,93) und in der Ausatemluft der Anästhesisten zeigten, daß zwar der Halothan-Spiegel im Blut nach Beendigung der Zufuhr relativ rasch absinkt, die Menge der nicht-flüchtigen Metabolite erreicht jedoch erst nach cirka 24 Stunden ihren höchsten Wert und fällt dann über Tage langsam ab (21,76). WHITCHER (96) fand in der Ausatemluft noch nach 16 Stunden meßbare Mengen von Halothan. Das bedeutet, daß es bei Anästhesisten zu einer Kumulation kommt, da sie vor der völligen Elimination des Halothans einer neuen Exposition ausgesetzt sind (51). Außerdem konnten CASCORBI et al. (21) zeigen, daß die Halothan-Blutkonzentration und die Metabolisierungsrate umgekehrt proportional sind, d.h., je niedriger die Halothan-Blutkonzentration, desto höher die Metabolisierungsrate und umgekehrt.

Diese Tatsachen sind der Grund dafür, warum in den letzten Jahren in zunehmendem Maße die Frage einer Schädigung des Anästhesie- und Operationspersonals durch eine chronische, unterschwellige Inhalation von Narkosegasen in den Vordergrund gerückt ist. Denn diese Exposition mit den zwar geringen, aber täglich in ständiger Wiederholung auf das Personal einwirkenden Dosen führt zu einer Kumulation, deren Auswirkungen auf das Anästhesie-Personal zur Zeit Gegenstand zahlreicher Untersuchungen ist (28,32,33,34, 36,4o,41,42,43,44,5o,56,67,71,74,79,87,91).

SCHULZE et al.(74) ermittelten erstmals Halothan-Konzentrationen in Operationsräumen, nachdem Anästhesisten, die längere Zeit mit Halothan gearbeitet hatten über Kopfschmerzen, Benommenheit, Herzsensationen, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust und häufige Affektionen der Atemwege geklagt hatten.

197o befragten ASKROG und HARVALD (6,7,8) in Dänemark 576 Ärztinnen, OP-Schwestern und Ehefrauen der in der Anästhesie tätigen Ärzte nach dem Verlauf von Schwangerschaften vor und während ihrer Tätigkeit in der Anästhesie. Dabei ergab sich, daß die Spontanabortrate nach Aufnahme der Arbeit in der Anästhesie doppelt so hoch war wie zuvor (20 % gegenüber 1O %) - allerdings geht aus dieser Arbeit nicht hervor, welche Narkotika im Einzelnen verwendet wurden. Diese Arbeit bestätigt aber die Angaben, die VAISMAN schon 1966 - allerdings bei Äthernarkosen - gemacht hatte.

Auch COHEN (26) fand bei Anästhesistinnen (38 %) und Operations-Schwestern (3o %) signifikant höhere Abortraten als bei den entsprechenden Kontrollgruppen (1o %); außerdem lag der Zeitpunkt des Abortgeschehens im Durchschnitt um zwei Wochen früher als bei den Kontrollen. Trotz dieser Zahlen war der Autor jedoch nicht in der Lage, die Ursache allein den Narkosegasen zuzuschreiben, da viele andere Faktoren (z.B. Stress, Rauchen, eine gewisse Tendenz zur Heredität) nicht auszuschließen sind.

Ähnliche Ergebnisse fanden auch CORBETT (29), CARR (2o) und SPIERDIJK (78).

Eine der neuesten Untersuchungen, die sich mit der Schädigung des Anästhesie-Personals durch die Narkosegase befaßt, ist eine großangelegte Studie der A S A in den U S A , wo 72 000 Ärzte angeschrieben wurden, jedoch nur die Antwortrate der Anästhesisten und Pädiater über der von den Statistikern geforderten Marke von 65 % lag (5,23). Insgesamt konnten 24 188 Schwangerschaften ausgewertet werden. Dabei fanden sich folgende Ergebnisse:
Die Abortrate betrug bei Anästhesistinnen, die bis zum ersten Trimenon im OP gearbeitet hatten 17 % gegenüber 9 % bei der Kontrollgruppe. Die Mißbildungsrate bei Anästhesistinnen-Kindern war doppelt so hoch (6 %) wie bei den Kontrollen, dieses Ergebnis war jedoch nicht hochsignifikant ($p = 0,14$).
Die Krebshäufigkeit war bei Anästhesistinnen allgemein doppelt so hoch wie bei den Kinderärztinnen, die Zahlen sind jedoch relativ klein. Vermehrte Erkrankungen des RES und des lymphoproliferativen Systems wurden entgegen früheren Arbeiten (16) nicht gefunden.
Lebererkrankungen waren sowohl bei Anästhesisten als auch bei Anästhesistinnen fast doppelt so hoch wie bei der Kontrollgruppe. Inzwischen wurde jedoch auch an dieser großangelegten Studie schon Kritik geübt, da viele Zahlen zu klein seien, um daraus Schlüsse zu ziehen (95).
Trotz dieser Zahlen können die Autoren nicht sicher beweisen, daß das Halothan die Ursache für die beschriebenen Erkrankungen ist, ebenso könnten andere, bisher nicht erkannte Faktoren eine Rolle spielen. Es wird daher empfohlen, die Operationssäle in den U S A so rasch wie möglich so neu- bzw. umzubauen, daß die Narkosegase zuverlässig entfernt werden können, um sie als Ursache für die genannten Krankheiten ausschließen zu können. Die Autoren

rechnen damit, daß bis 1976 alle Operationsräume umgerüstet sind, so daß dann 1978 eine neue Untersuchungsreihe gestartet werden kann. Finden sich dann andere Ergebnisse als in der jetzigen Untersuchung, so könnte dann mit einiger Sicherheit das Halothan bzw. die Narkosegase für die Erkrankungen verantwortlich gemacht werden. Solange jedoch diese Untersuchungen nicht abgeschlossen sind, können die Autoren keine definitiven Aussagen über die Schädlichkeit der Narkosegase machen.

MATERIAL UND METHODIK

In der Zeit von April 1974 bis zum Januar 1976 haben wir in unseren Operationsräumen Luftproben zur Bestimmung des Halothangehalts entnommen und untersucht.
Voruntersuchungen wurden 1974 in den alten, unklimatisierten Operationssälen unserer Klinik durchgeführt, zum Teil unter Verwendung der damals neu auf dem Markt eingeführten Halothanfilter der Firma Dräger.
1975 begann dann die eigentliche Messreihe in Zusammenarbeit mit dem Institut für Arbeitsmedizin, das für die analytischen Arbeiten Geräte und Bedienungspersonal zur Verfügung stellte und die gaschromatographische und infrarotspektrometrische Meßmethode erarbeitete (98,99,100) Diese Messungen wurden in neuen Operationssälen mit Klimaanlage und den o.g. Halothanfiltern durchgeführt.

Nach Fertigstellung eines neuen Operations-Traktes, der vollklimatisiert und mit der zur Zeit modernsten Ejektor-Narkotika-Absauganlage (Firma Dräger) ausgestattet ist, haben wir nochmals eine Messreihe gestartet, um die Effektivität der neuen Anlage zu überprüfen.
Außerdem haben wir Anfang 1976 noch eine Messung in unserem zur Intensivstation gehörenden Aufwachraum durchgeführt, wo die frischoperierten Patienten für einige Stunden überwacht werden (28).

SERIE I 1974

Gaschromatographische Voruntersuchungen:

Zur Analyse wurden mit 5 ml-Einmalspritzen Luftproben aus der OP-Luft entnommen und sofort in ein mit einer Spezialzange luftdicht verschließbares Head-Space-Glas eingespritzt. Bis zur gaschromatographischen Auswertung wurden die Luftproben im Kühlschrank aufbewahrt.
Da bei dieser Abnahmemethode jedoch nur einzelne Stich-

proben entnommen und untersucht wurden, haben wir daraufhin Kontakt mit dem Institut für Arbeitsmedizin aufgenommen und alle weiteren Versuche zusammen durchgeführt.

SERIE II 1975

Gaschromatographische Halothanbestimmung in der OP-Luft

Prinzip der Probennahme: "Personal air sampling" (98)

G C -Technik: "Headspace-Analyse der Kohlenadsorbate" (99)

Da Halothan von Aktivkohle adsorbiert wird, verwendeten wir zur Probennahme mit Aktivkohle gefüllte Sorptionsröhrchen ("Auer-Vorsatz-Röhrchen"). Mit Hilfe einer Pumpe bekannter Saugleistung (Auer-Toximeter, 250 ml/min) wurde kontinuierlich Luft durch das Sorptionsröhrchen angesaugt und je nach Versuchsanordnung (Abb.3 u.4) wurde dieses nach 20 bzw. 30 Minuten gewechselt. Sofort nach der Probensammlung wurden die Röhrchen aufgesägt und die mit Halothan beladene Aktivkohle (400 mg) in ein Headspace-Glas umgefüllt und luftdicht verschlossen (24 ml Inhalt). Im Kühlschrank können die Proben bis zu 4 Wochen lagern, ohne daß irgendwelche Veränderungen auftreten. In Voruntersuchungen (100) wurde gefunden, daß die Effektivität dieser Art von Probennahme größer als 99 % ist, d.h., die Sammlung der Luftverunreinigungen ist praktisch verlustfrei - vorausgesetzt, die Adsorbatmenge überschreitet nicht die Durchbruchkapazität der Aktivkohle. Diese Kapazität beträgt je nach Art der organischen Stoffe 5-35 Gewichtsprozent der Aktivkohle; für Halothan liegt dieser Wert bei 6,5%, das entspricht 26 mg/400 mg Sorbent-Füllung.

Die gaschromatographische Analyse des Halothans und der anderen Luftverunreinigungen (Äther, Incidin, Mastix usw.) erfolgte aus dem Dampfraum des Headspace-Glases:

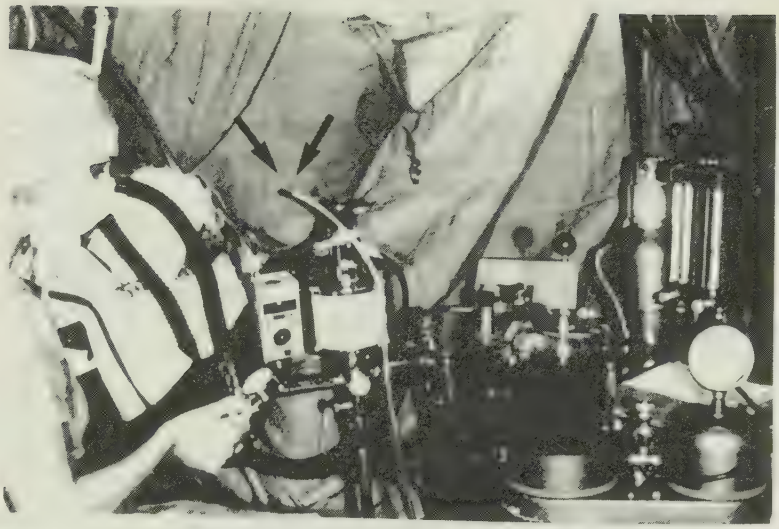


Abb.3: Arbeitsplatz des Anästhesisten während der Probenentnahme

Abb.4:
Die Pfeile markieren den in Gesichtshöhe befestigten Schlauch, der über das Sorptionsrohr zur Pumpe führt

Vorbereitung zur GC-Analyse:

Zur Aktivkohle im Sammelgefäss gibt man 2 ml Benzylalkohol samt innerem Standard (30 µg/ml 2,3-Dimethylhexan) und temperiert das wieder verschlossene Glas im 60°C warmen Wasserbad des automatischen Dampfraumanalysegerätes Perkin-Elmer F 40-FE. Die Zugabe des Benzylalkohols und das Temperieren des geschlossenen Gläschens sicherte einerseits die vollkommene Elution der Adsorbate, andererseits den allein von ihren Mengen abhängigen Dampfdruck der einzelnen Komponenten im Dampfraum.

Dampfraumanalyse:

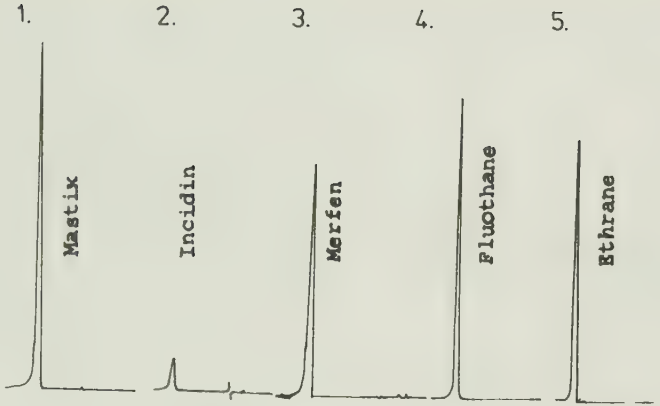
Parameter des Gaschromatographen:

Trennsäule	Carbowax 1500 (15%), 2 m, + SE-52 Methylphenyl-Silicon (10%), 2 m
Ofentemperatur	80 bzw. 85°C
Trägergasvordruck	1,8 atü
Injektionsblock	150°C
Detektorblock	180°C

Automaten-Parameter:

Dosierkopftemperatur	200°C
Badtemperatur	60°C
Injektion	3 sec (etwa 800 - 900 µl)
Analysenzeit	11 min
Blasenzeit	0,2 min

Beispiel der GC-Bestimmung des Halothans und der anderen in der Operationssaalluft vorkommenden Stoffe (Abb.5 + 6)



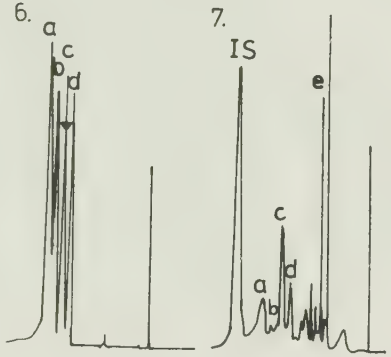


Abb.5: Halothan-Bestimmung

Gaschromatographische Trennung der organischen Luftverunreinigungen in der OP-Luft (GC-Parameter s.S.16)

1. Mastix Klebstoff)
   Lösungsmittel: Äthylacetat
2. Formaldehyd + glyoxalhaltige Lösung
3. Isopropanol
4. Halothan (Fluothan^{R})
5. Enflurane (Ethrane^{R})
6. Modellgemisch
7. Reale Luftprobe (Sammelvolumen 10 l)
   IS: innerer Standard
   a: Mastix
   b: Merfen und Incidin
   c: Halothan
   d: Ethrane
   e: Äther

Detektor: Flammenionisationsdetektor (FID)

Halothankonzentration:

4,43 µg/Injektionsflasche = 0,053 ppm Halothan in der OP-Luft

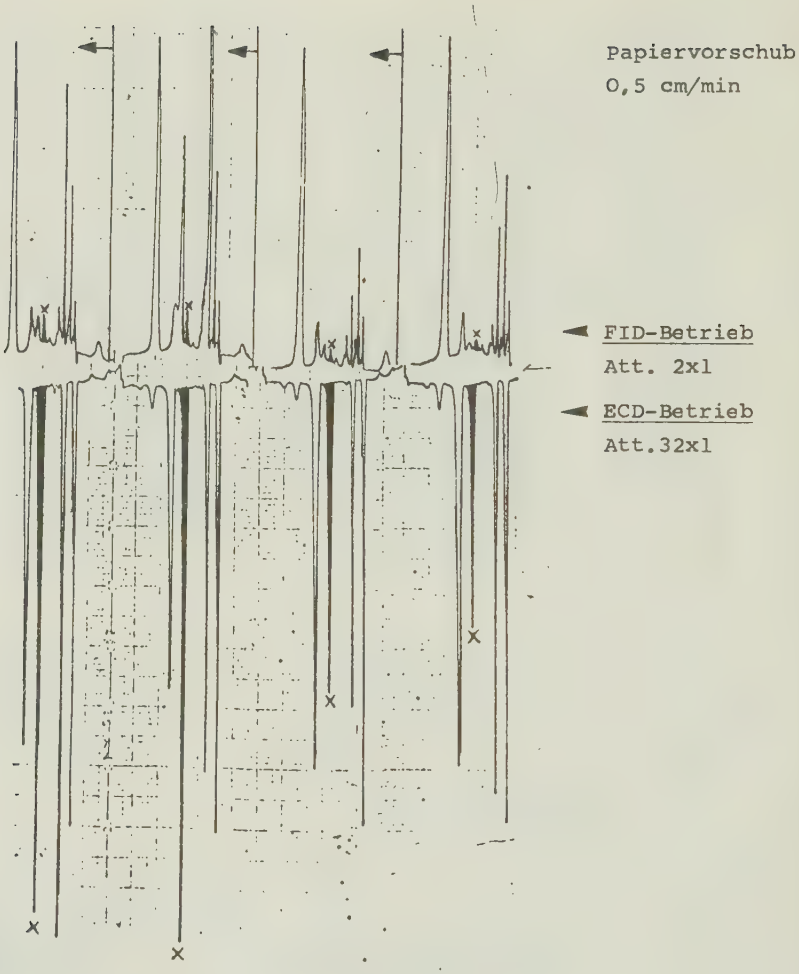


Abb.6: Gaschromatographische Halothan-Bestimmung in der OP-Luft (GC-Parameter s.S.16)

Die Eichung:

Die Eichung wird aus einer Verdünnungsreihe von Halothan in Benzylalkohol vorgenommen. In die Injektionsflaschen wird neben dem Halothan und dem inneren Standard der Kohleinhalt eines Sorptionsröhrchens zugegeben und die Eichprobe wie oben geschildert der Dampfraumchromatographie unterzogen (s. Eichkurve - Abb. 7).

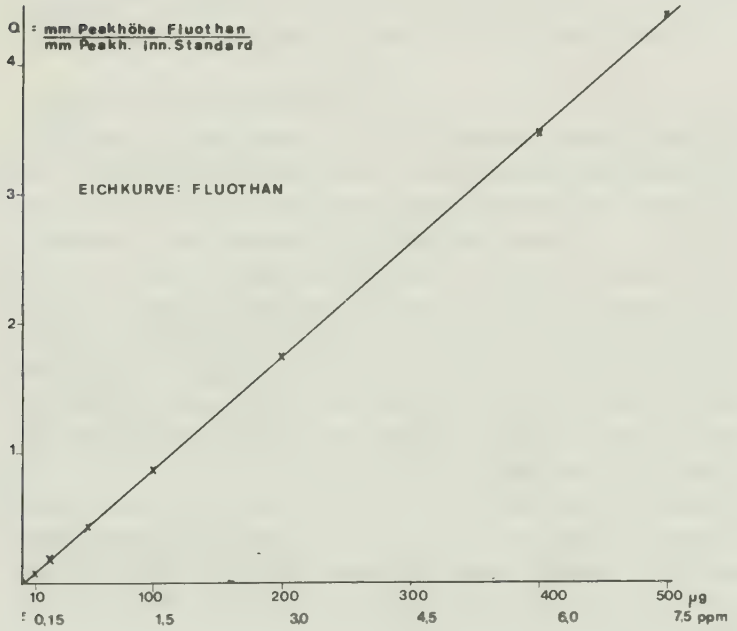


Abb. 7: Eichkurve Halothan (auf 7,5 l Sammelvolumen gerechnet)

Nachweisgrenze der Halothanbestimmung beim Flammenionisations- und beim Elektronenfangdetektor (vgl.Abb.6):

- FID-Betrieb: 1-2 µg/Injektionsflasche ≙ 10 l Sammelvolumen 20 ppb
- ECD-Betrieb: 40 x empfindlicher, 50ng/Injektionsflasche ≙ 0,5 ppb

Linearer Messbereich:

- FID: 5 µg - 25 mg/Injektionsflasche ≙ 0,06 - 300 ppm
- ECD: 0,2 - 20 µg/Injektionsflasche ≙ 0,0024 - 0,24 ppm (bei jeweils 10 l Sammelvolumen)

Diese Messtechnik erlaubt uns die Bestimmung von Konzentrationsdurchschnittswerten in dem Zeitraum, in dem die Probensammlung erfolgte. Die so erhaltenen Messdaten geben zwar genaue Auskunft über die Höhe der erlittenen Exposition (s.S.34,37,40) - und das ist das Ziel der "Personal-Air-Sampling-Methode" - nicht aber über den Konzentrationsablauf innerhalb einer Sammelperiode. Um diesen zu erfassen, mussten wir dieses integrierende Bestimmungsverfahren mit einer Monitoring-Methode ergänzen. Mit diesem Verfahren können wir auch Konzentrationsspitzen erfassen, denen das OP-Personal besonders am Anfang und am Ende der Operationen ausgesetzt ist (s.S.40).
Für diesen Zweck haben wir eine infrarotspektroskopische Messtechnik angewandt, wobei also nicht nur die Probennahme - das Luftansaugen -, sondern auch die Halothanbestimmung kontinuierlich ist.(s.Abb.13, S.29)

Grundlagen:

Der Spektralbereich infrarotspektroskopischer Routinegeräte erstreckt sich von 4000 - 250 cm^{-1}, das entspricht einer Wellenlänge von 2,5 - 25 µm. Die dabei zur Verfügung stehende Energiemenge beträgt 2 - 5 kcal/Mol. Diese

Strahlungs-Energie bewirkt eine dynamische Veränderung der Molekülgeometrie in Form charakteristischer Schwingungen und Rotationen. Frequenz und Amplitude der Schwingungen hängen ab von der Stärke, Richtung und Symmetrie der das Molekül aufbauenden Atome.
Bei einem spektralen Durchlauf werden proportional zu der sich kontinuierlich ändernden Wellenlänge die für das jeweilige Molekül typischen Schwingungen nacheinander angeregt. Die dafür erforderliche Energie wird dem eingestrahlten Licht entnommen, sodass sich dessen Intensität verringert. Dieser Abfall des Photonenstroms wird elektronisch verstärkt als "Infrarotspektrum" registriert.
Die Intensität der Absorptionsbanden gehorcht dem Lambert-Beer'schen Gesetz:

$$E = \log \frac{1}{T} = \log T = \varepsilon_{\lambda} \cdot c \cdot d$$

E - Extinktion T - Transmission
- natürlicher bzw. dekadischer Extinktionskoeffizient bei der Wellenlänge λ ($Mol^{-1} \cdot cm^{2}$)
c - Konzentration in der Messzelle
d - optische Schichtlänge der Küvette

Diese Gleichung bildet die Grundlage aller quantitativen Infrarotmessungen.
Wegen der hohen Selektivität des Infrarotspektrums und der bequemen Messtechniken im Gas- oder Dampfzustand eignet sich diese Methode gut zur quantitativen Messung sehr kleiner Substanzmengen in der Luft, also auch zur kontinuierlichen Registrierung der aktuellen Halothankonzentration, obwohl deren Nachweisempfindlichkeit sehr viel niedriger ist als die des GC's (1-2 ppm gegenüber 0,002 ppm). Da die zu erwartenden Konzentrationen im OP-Raum zwischen einigen Zehnteln und einigen ppm liegen, eignet sich diese Methode vor allem zum Aufzeichnen der zeitlichen Konzentrationsschwankungen und der genauen Ermittlung kurzzeitig auftretender Spitzenwerte.

Messaufbau:
(Abb. 8)

Als Messküvette zur Aufnahme der Probenluft diente uns eine 20 m-Gaszelle der Firma Wilks-Scientific-Co. mit variabel einstellbarer Schichtdicke von 0,75 - 21,75 m. Durch eine besondere Anordnung von Spiegeln im Innern der Zelle wird die Probe vom Lichtstrahl mehrfach durchlaufen. Dabei erreicht man bei einer geometrischen Schichtlänge von 35 cm einen maximalen optischen Lichtweg von ca. 20 Metern, was gleichzeitig eine proportionale Vergrößerung des Mess-Signals und damit der Nachweisempfindlichkeit mit sich bringt. Diese 20 m-Zelle befand sich im Probenstrahl des Infrarotspektrometers (Acculab II, Firma Beckman-Instrumente), der Referenzstrahl blieb frei, wurde jedoch bei großen Schichtlängen (10 m) abgeschwächt. Die Probenluft wurde mit Hilfe einer Neuburger-Pumpe (5 - 10 l/min. Leistung - je nach Strömungswiderstand im Trockenrohr) kontinuierlich zu- bzw. abgeführt, der Durchfluß mit einem Flowmeter überwacht. Die Ansaugöffnung war mit einem Membranfilter (Glasfaser-Papier Whatman GF/F) verschlossen, um eine Verunreinigung der Zelle durch Staub oder Keime zu verhindern. Vor Eintritt in die Küvette wurde die Luft über Magnesiumperchlorat getrocknet. Die Probenluft wurde ausschließlich durch Silikonschläuche geleitet.
Dem Infrarotgerät wurde ein Zweitschreiber nachgeschaltet, der bei langsamem Papiervorschub ein gesamtes Tagesprofil komprimiert aufzeichnete.

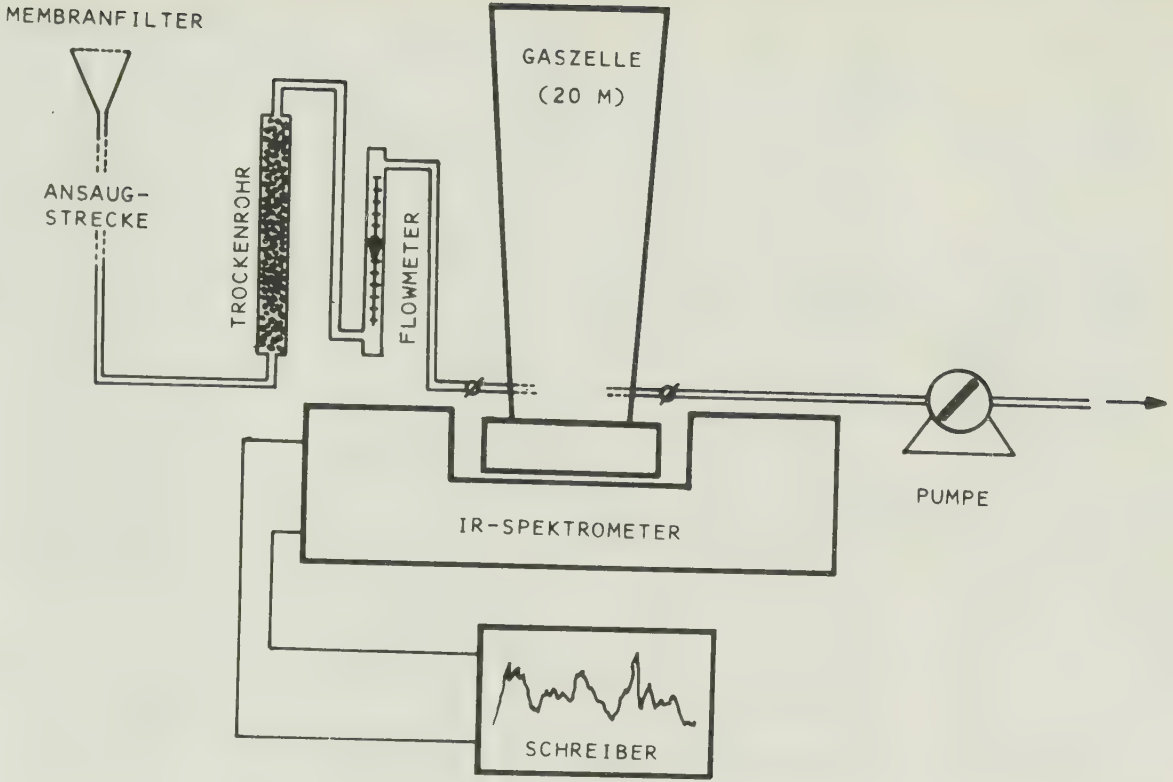


Abb.8: Schematische Darstellung des infrarotspektroskopischen Meßplatzes

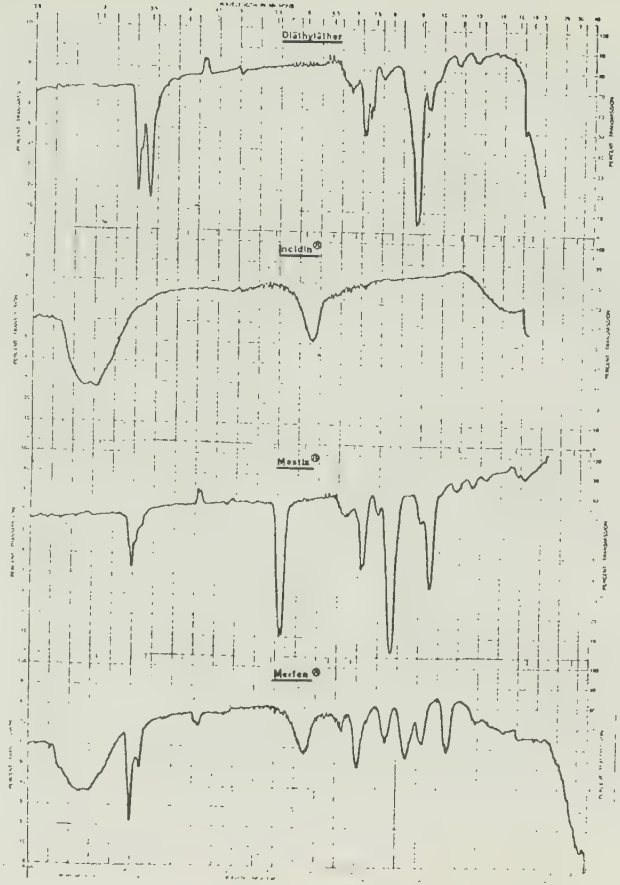
Auswahl der Messwellenlänge:

Die kontinuierliche infrarotspektroskopische Halothanmessung in der Operationssaalluft bringt einige messtechnische Schwierigkeiten mit sich, da gleichzeitig vorhandene flüchtige Lösungsmitteldämpfe einige Absorptionsbanden des Halothan überdecken.
(Incidin, Merfen, Mastix, Äther, N_2O)

Um das Halothan neben den gleichzeitig anwesenden flüchtigen Bestandteilen der o.g. Stoffe nachweisen zu können, mußte eine geeignete infrarotspektroskopische Lücke für eine der Halothanbanden gefunden werden. Unter Laborbedingungen wurden deshalb zuerst die Gasspektren aller Begleitkomponenten des Halothan aufgenommen (Abb. 9). Das Spektrum des Halothandampfes besteht aus 8 Hauptbanden, die Gruppe der intensivsten Banden liegt zwischen 1100 - 1400 cm^{-1} (Abb. 10). Allerdings ist dies derjenige Bereich, in dem es mit fast allen genannten Begleitstoffen zu Überschneidungen kommt, z.B. bei 1275 cm^{-1} mit der Hauptbande des Lachgases. Vier weitere Linien geringerer Intensität liegen zwischen 600 und 900 cm^{-1}, wovon die günstigste bei 810 cm^{-1} für unsere Untersuchung verwendet wurde. Zwar besitzt auch Ethrane hier eine Bandenflanke geringer Intensität, was jedoch nicht störte, da an den Meßtagen nur Halothannarkosen durchgeführt wurden.

Eichung:

Die Aufnahme der Eichkurven (Abb. 11 u. 12) erfolgte im Wesentlichen wie oben beschrieben. Vor das Membranfilter der Ansaugöffnung wurde ein für diesen Zweck konstruiertes Glasgefäß geschaltet, durch das der Luftstrom geleitet wurde. Durch eine mit einem Septum verschlossene



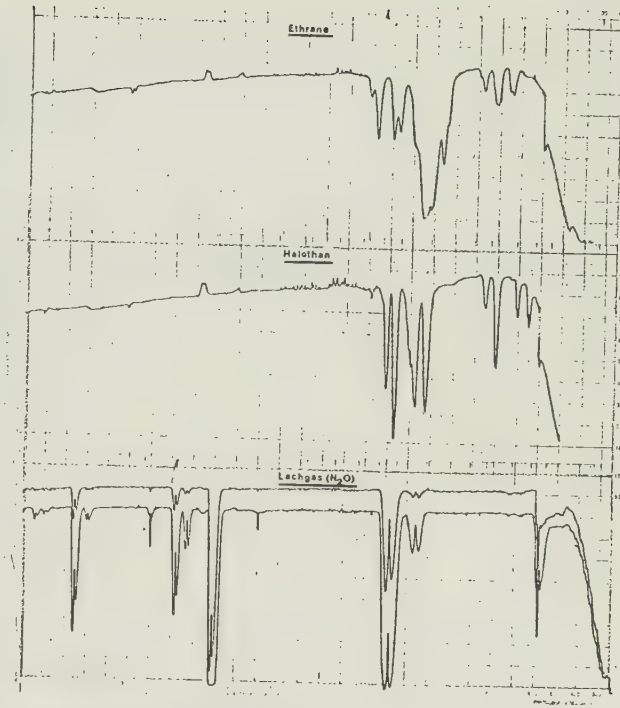


Abb.9: IR-Übersichtsspektren der im OP verwendeten Arbeitsstoffe

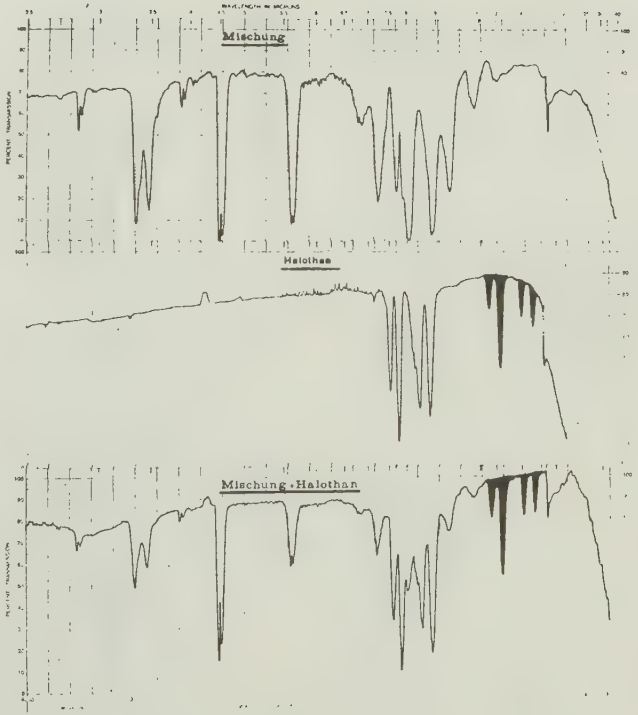


Abb.10: IR-Spektren der Modell-Luft

oben: Gemisch aus Diäthyläther, Incidin, Mastix und Merfen

Mitte: Halothandampf

unten: Halothandampf in Gegenwart des Gemisches

Öffnung wurde mit Hilfe einer Mikroliterspitze flüssiges Halothan injiziert und mit dem Luftstrom der Zelle zugeführt. Der zeitliche Verlauf der Transmissionsänderung bis 810 cm^{-1} wurde vom Schreiber registriert. Da die Halothankonzentration in der Operationssaalluft nicht bekannt war, wurde in zwei Messbereichen mit unterschiedlicher Schichtdicke geeicht, wobei sich in der halblogarithmischen Darstellung für beide Fälle eine gute lineare Konzentrationsabhängigkeit ergab (Abb. 11 u. 12). Parallel dazu wurde untersucht, ob alles injizierte Halothan im Mess-Signal erscheint, oder ob bereits vor vollständigem Eintritt ein Teil der Eichsubstanz die Zelle wieder verläßt und damit der Messung entgeht. Dazu wurde die Zelle mit einer Hochvakuumpumpe auf 10^{-2}-10^{-4} Torr evakuiert und beim anschließenden Druckausgleich das entsprechende Halothan-Luftgemisch in die Zelle gesaugt. Beide Maximalausschläge waren im Rahmen der Messgenauigkeit gleich bis zu einer Durchflußrate von 16,5 l/min.

Zeitliches Auflösungsvermögen:

Der kleinste Zeitabstand zwischen zwei aufeinanderfolgenden Konzentrationsspitzen, die noch gut unterscheidbar sind, ist das zeitliche Auflösungsvermögen, das eine allen kontinuierlich anzeigenden Geräten zugehörige Kenngröße ist. Dieses ist umso günstiger, je kürzer die Verweildauer und je kleiner das Detektorvolumen ist. Im vorliegenden Fall der 20-Meter-Zelle ist die Dimensionierung des Zellvolumens mit 5,5 l relativ ungünstig, eine Verbesserung des Auflösungsvermögens ist nur durch eine Erhöhung der Durchflußrate möglich. Vom Hersteller der Gaszelle wird eine Durchflußrate von 20 l/min empfohlen, was man mit leistungsfähigen Drehschieberpumpen gut erreichen kann.

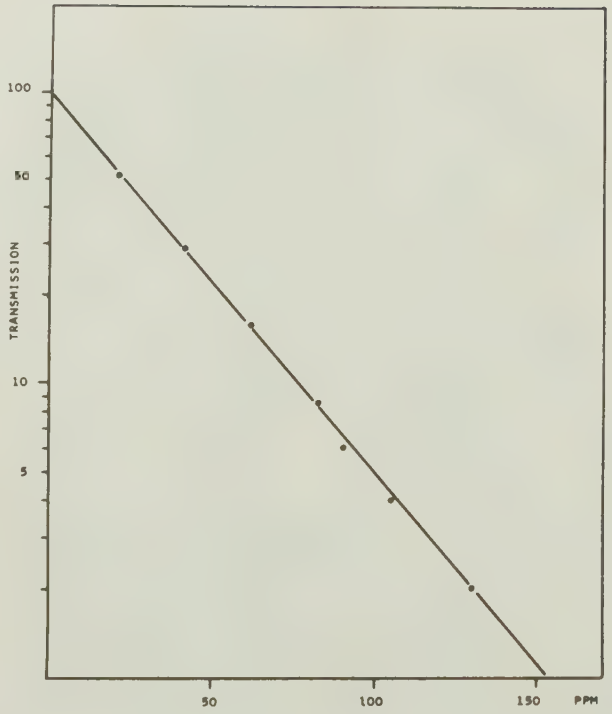


Abb. 11: Eichkurven für Halothan
Infrarotspektrograph (vgl.S.24)

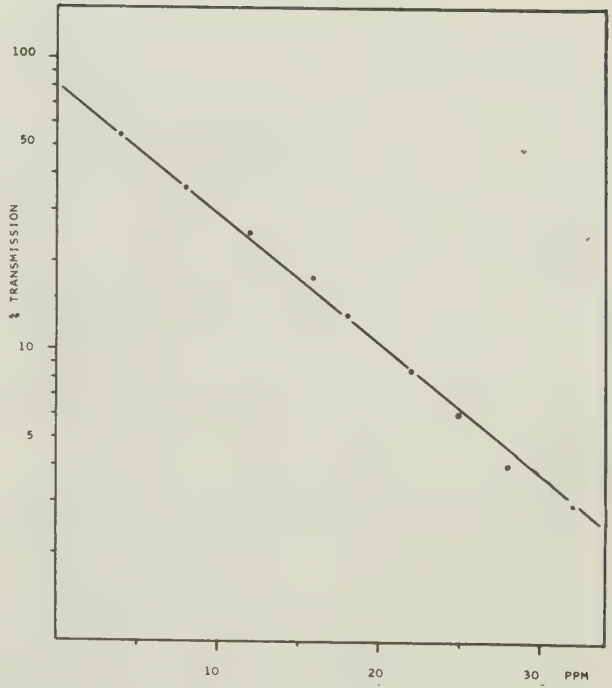


Abb.12: s. Legende Abb.11

Parallel zur kontinuierlichen Messung wurden in dieser Serie in halbstündlichen Intervallen Luftproben mit den beschriebenen Sorptionsröhrchen abgenommen und gaschromatographisch untersucht.

Da die Patienten nach Beendigung der Halothan-Narkose noch nach Stunden nachweisbare Mengen von Halothan abatmen, wurden zum Schluß der Untersuchungen noch Messungen im Aufwachraum der Intensiv-Station durchgeführt, um festzustellen, ob das dort arbeitende Pflegepersonal ebenfalls durch geringe Halothan-Konzentrationen gefährdet ist (17,28).

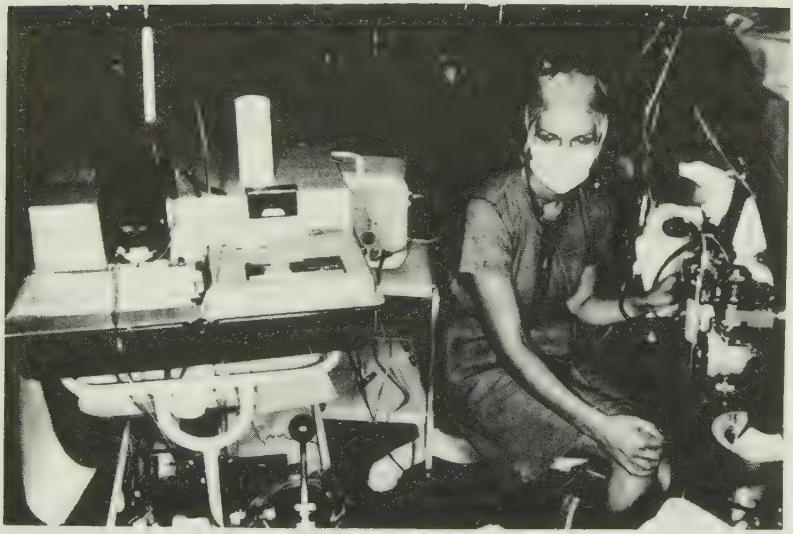


Abb. 13: Arbeitsplatzuntersuchung mit dem Infrarot-Spektralphotometer

ERGEBNISSE
==========

SERIE I

1. 22.4.1974

Messort: Saal III, Größe ca. 55 m^3, keine Klimaanlage, Narkosegerät mit Halothanfilter, Abnahmeabstand vom Überdruckventil 4 m

Narkose: ITN, halbgeschlossenes System, Spontanatmung, Flow N_2O/O_2 = 3/2 l

Operation: 45-jähriger Mann, Revision des Nervus ulnaris

Messmethode: direkte GC-Analyse von Stichproben (S.13)

OP-Dauer	Probennahme	Halothan-konzentration	Halothan-Index (53)
8^{00}-10^{00}	8^{15}	--	
	9^{15}	4,73 ppm	1,72
	10^{00}	4,40 ppm	

2. 23.4.1974

Messort: Saal I, Größe 132 m^3, keine Klimaanlage, Narkosegerät ohne Halothanfilter, Abnahmeabstand vom Überdruckventil 25 cm

Narkose: ITN, halbgeschlossenes System, Spontanatmung, Flow N_2O/O_2 = 3/2 l

Operation: Edenplastik, 23-jährige Patientin

OP-Dauer	Probennahme	Halothan-konzentration	Halothan-Index
8^{50}-10^{20}	8^{50}	0,5 ppm	
	9^{30}	3,96 ppm	1,18
	10^{30}	8,80 ppm	

3. 24.4.1974

Messort: Saal I, Größe 132 m^3, keine Klimaanlage, Narkosegerät ohne Halothanfilter, Abnahmeabstand vom Überdruckventil 1,5 m (8^{15}) bzw. 20 cm

Narkose: ITN, halbgeschlossenes Synstem, Spontanatmung, Flow N_2O/O_2 = 3,5/2,5 l

Operation: Varisationsosteotomie Hüfte, 52-jähriger Mann

OP-Dauer	Probennahme	Halothan-konzentration	Halothan-Index
8^{00}-10^{35}	8^{15} (1,5 m)	--	
	9^{30} (0,2 m)	10,67 ppm	1,46
	10^{30} (0,2 m)	12,10 ppm	

SERIE II (s.Abb.14, S.34)

Messmethode: GC-Dampfraumanalyse der Kohlenadsorbate nach kontinuierlicher Probensammlung

1. 5.6.1975

Messort: Saal I, Grösse 132 m^3, Klimaanlage (Zuluft 7000 m^3/h, Abluft 5800 m^3/h), Narkosegerät mit Halothanfilter (260 min. in Gebrauch), Abnahmeabstand vom Überdruckventil 25 cm

Narkose: 3 Intubationsnarkosen, halbgeschlossenes System, Spontanatmung, Flow N_2O/O_2=4/2,5 l

Operation: Eden-Hybinette-Plastik, 59-jähriger Pat.

OP-Dauer	Probennahme	Halothan-konzentration	Halothan-index
12^{55}-14^{55}	13^{05}-13^{25}	0,520 ppm	1,06
	13^{25}-13^{45}	2,096 ppm	
	13^{45}-14^{05}	2,096 ppm	
	14^{05}-14^{25}	1,481 ppm	
	14^{25}-14^{45}	1,286 ppm	
	14^{45}-15^{05}	1,048 ppm	

2. 18.6.1975

Messort: Saal I, Daten wie Punkt 1, Narkosegerät mit Halothanfilter, Abnahmeabstand vom Überdruckventil 25 cm (s.Abb.3,4)

Narkose: Intubationsnarkosen, halbgeschlossenes System, Spontanatmung, Flow N_2O/O_2=3/2 l

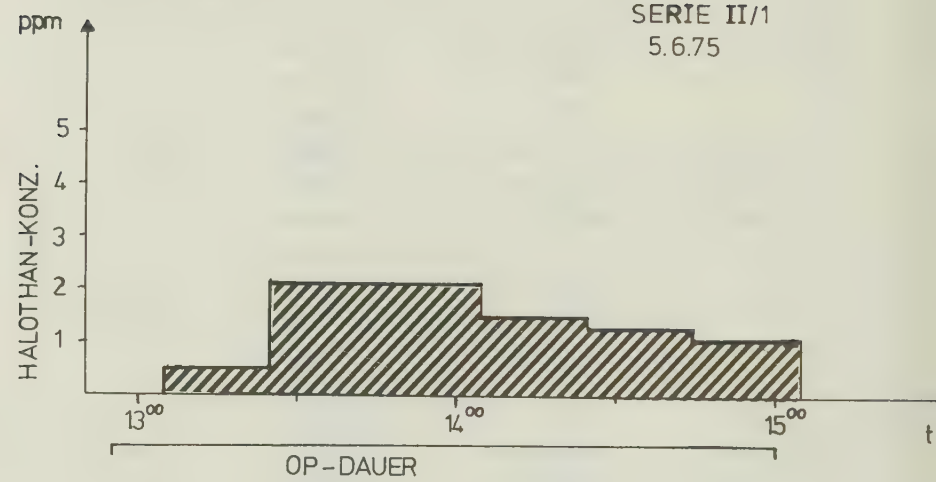
Operationen: Knieschlittenprothese,70-jähriger Pat.
Hüfttotalprothese, 76-jähriger Pat.
US-Pseudarthrose, 31-jähriger Pat.

OP-Dauer	Probennahme	Halothan-konzentration	Halothan Index
8^{00}-9^{45}	8^{25} - 8^{45}	1,86 ppm	0,87
	8^{45} - 9^{05}	1,19 ppm	
	9^{05} - 9^{25}	1,02 ppm	
	9^{25} - 9^{45}	1,19 ppm	
	9^{45} -10^{05}	5,71 ppm[1]	
10^{15}-11^{40}	10^{05} -10^{25}	2,48 ppm	1,04
	10^{25} -10^{45}	0,78 ppm	
	10^{45} -11^{05}	0,12 ppm	
	11^{05} -11^{25}	0,67 ppm	
	11^{25} -11^{45}	0,71 ppm	
	11^{45} -12^{05}	1,31 ppm[2]	
	12^{05} -12^{25}	0,97 ppm	
12^{30}-13^{20}	12^{25} -12^{45}	0,48 ppm	1,34
	12^{45} -13^{05}	2,62 ppm[3]	
	13^{05} -13^{25}	0,67 ppm	

[1] = nach Extubation

[2] = Halothanvapor gefüllt

[3] = Halothankonzentration 2,5 Vol %



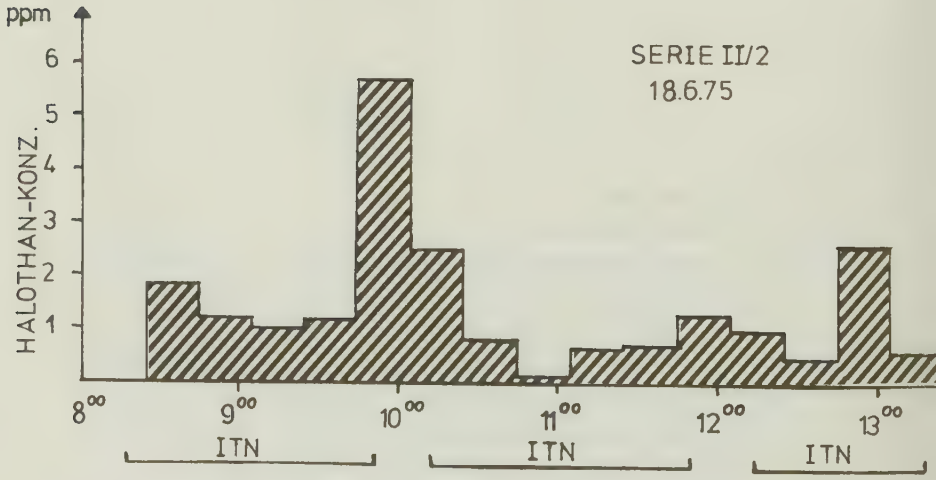


Abb.14: Konzentrations-Zeitprofil des Halothans im OP
Messbedingungen und Ergebnisse S.32,33

3. 2.7.1975 (s. Abb. S. 37)

Messort: Saal II, Größe 75,5 m^3, mit Klimaanlage Zuluft 2400 m^3/h, Abluft 2500 m^3/h), Narkosegerät ohne Halothanfilter, Abnahmeabstand vom Überdruckventil 25 cm

Narkose: 2 Intubations-, 2 Maskennarkosen, halbgeschlossenes Sy stem, Spontanatmung, Flow N_2O/O_2 = 4/2,5 l

Operationen: Eden-Hybinette-Plastik, 5o-jährige Pat.
Umstellungsosteotomie, 11-jähriger Junge
OS-Stumpfrevision, 25-jährige Frau
ME OS-Marknagel, 2o-jähriger Patient

OP-Dauer	Probennahme	Halothan-konzentration	Halothan-Index
8^{15}-9^{3o}	8^{15} - 8^{35}	3,0 ppm	1,07
ITN	8^{35} - 8^{55}	2,2 ppm	
	8^{55} - 9^{15}	2,0 ppm	
	9^{15} - 9^{35}	1,6 ppm	
	9^{35} - 9^{55}	1,0 ppm	1,08
	9^{55} - 10^{15}	2,02ppm	
	10^{15} - 10^{35}	2,1 ppm	
	10^{35} - 10^{55}	2,0 ppm	
	10^{55} - 11^{15}	2,8 ppm	
	11^{15} - 11^{35}	1,3 ppm	
11^{4o}-12^{2o}	11^{35} - 11^{55}	1,6 ppm	
Maske	11^{55} - 12^{15}	3,0 ppm	
	12^{15} - 12^{35}	5,4 ppm	
12^{35}-13^{35}	12^{35} - 12^{55}	7,2 ppm	1,42
Maske	12^{55} - 13^{15}	7,6 ppm	
	13^{15} - 13^{35}	7,5 ppm	

4. 21.8.1975 (Abb. S. 37)

Messort: Saal II (Daten s. Punkt 3), Narkosegerät mit Halothanfilter, Abnahmeabstand vom Überdruckventil 25 cm

Narkose: 3 Masken-, 1 Intubationsnarkose, halbgeschlossenes Synstem, Spontanatmung, Flow N_2O/O_2 = 4/2,5 l

Operationen: Arthrotomie, 25-jähriger Patient, Maske
Herniotomie, 56-jähriger Patient, Maske
ME US-Platte, 45-jährige Patientin, Maske (Äther!)
US-Pseudarthrose, 51-jähriger Patient
ITN

OP-Dauer	Probennahme	Halothan-konzentration	Halothan-Index
8^{00}- 9^{00}	8^{00} - 8^{30}	---	1,73
	8^{30} - 9^{00}	0,16 ppm	
	9^{00} - 9^{30}	0,33 ppm	
9^{35}-10^{20}	9^{30} - 10^{00}	0,50 ppm	1,47
	10^{00} - 10^{30}	0,33 ppm	
10^{40}-11^{30}	10^{30} - 11^{00}	0,43 ppm	Äther
	11^{00} - 11^{30}	0,33 ppm	
	11^{30} - 12^{00}	---	
12^{00}-14^{00}	12^{00} - 12^{30}	0,30 ppm	1,18
	Versuch abgebrochen		

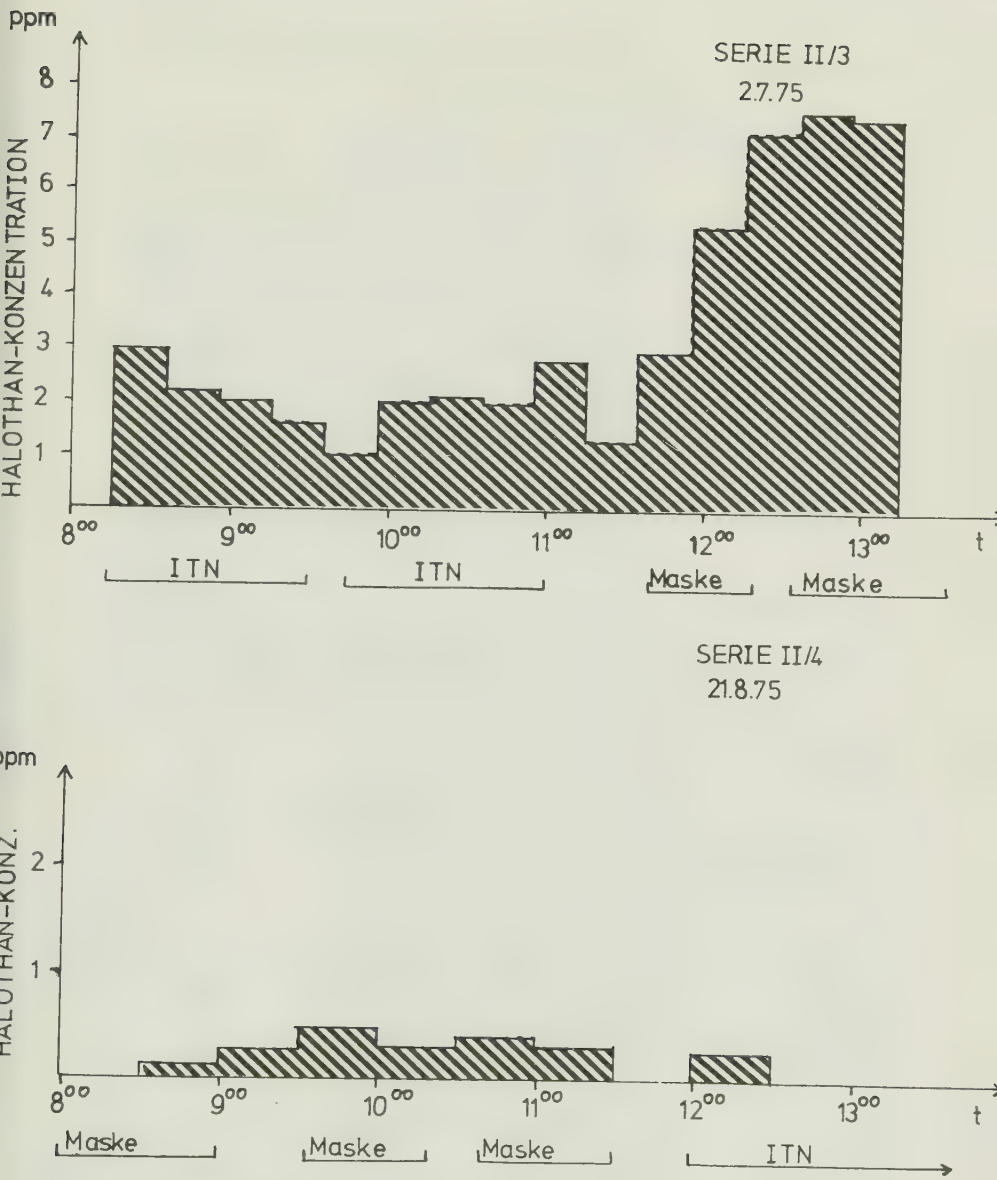


Abb.15: Konzentrations-Zeitprofil des Halothans im OP
Messbedingungen und Ergebnisse s.S.35,36

SERIE III

Messmethode: GC-Dampfraumanalyse (s.S.14,16)
IR-Monitoring (s.S.22)

1. 28.1.1976 (s.Abb.16, S.40)

Messort: Saal II, Grösse 132 m^3, Zuluft 4600 m^3/h, Abluft 4500 m^3/h, Narkosegerät mit neuer Dräger-Narkotika-Absauganlage, Abnahmeabstand vom Überdruckventil 25 cm, zusätzlich zur GC-Untersuchung (kontinuierliche Luftprobensammlung, 1/2 - stdl.Adsorbentwechsel, zeitlich zueinander versetzt, insgesamt 3 Messorte) kontinuierliche IR-Messung

Narkose: 2 Intubations-, 2 Maskennarkosen, halbgeschlossenes System, Spontanatmung, Flow N_2O/O_2 = 4/2,5 l

Operationen: Reosteosynthese US, 44-jähriger Patient
Bicepssehnenabriß, 58-jähriger Patient
ME OA-Platte, 20-jährige Patientin
ME Patellazuggurtung, 32-jähriger Pat.

OP-Dauer	Probennahme	Halothankonzentration	Halothan-Index
9^{00}-10^{40}	9^{00} - 9^{30}	0,19 ppm	1,63
	9^{30} - 10^{00}	0,08 ppm	
	10^{00} - 10^{30}	0,08 ppm	
	10^{00} - 11^{00}	0,08 ppm	
11^{05}-12^{00}	11^{00} - 11^{30}	0,16 ppm	1,14
	11^{30} - 12^{00}	0,08 ppm	
12^{20}-13^{20}	12^{00} - 12^{30}	0,18 ppm	0,91
	12^{30} - 13^{00}	0,16 ppm	
	13^{00} - 13^{30}	0,10 ppm	
13^{30}-14^{15}	13^{30} - 14^{00}	0,31 ppm	1,11
	14^{00} - 14^{30}	0,10 ppm	

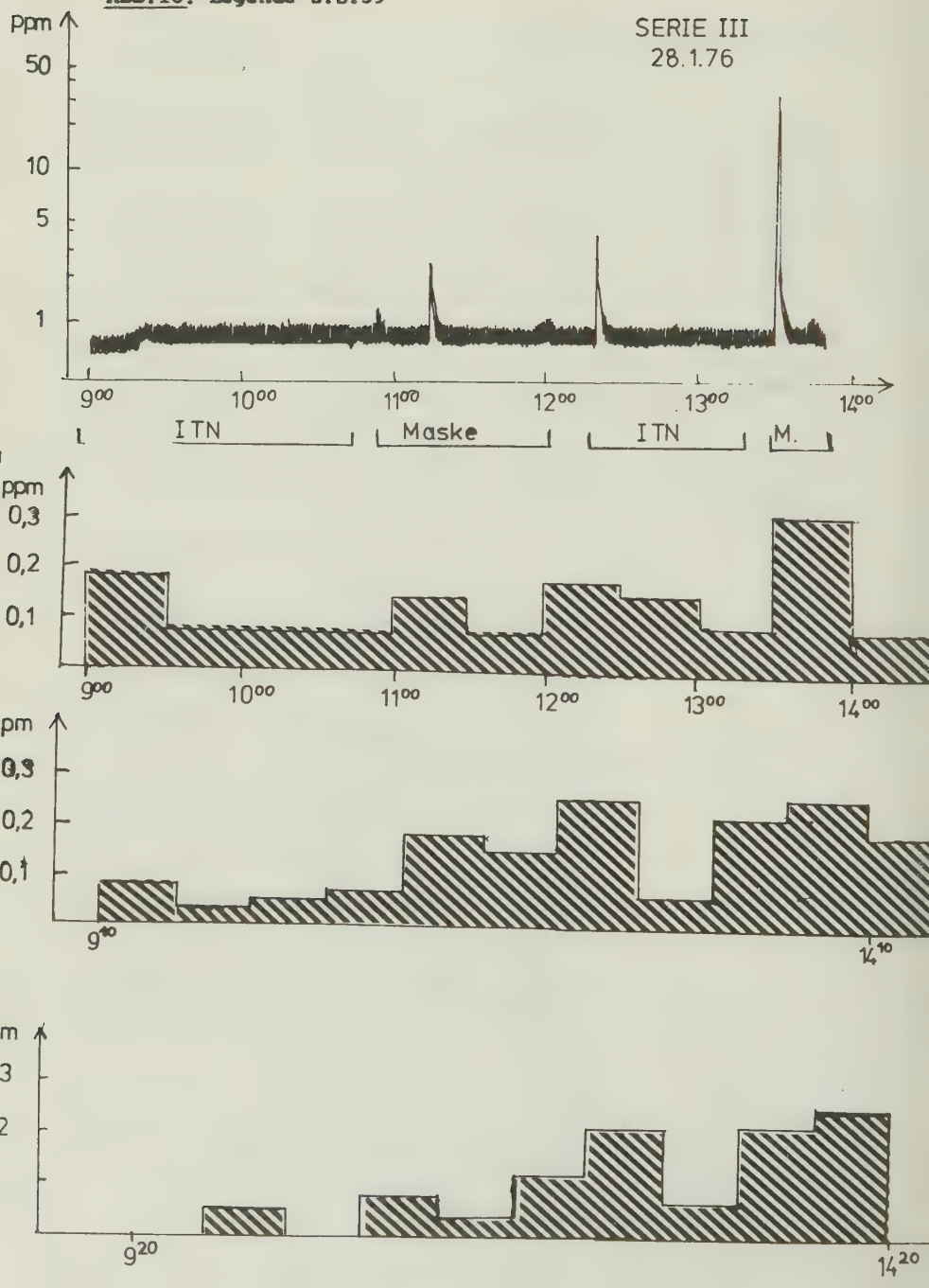
Versetzte Abnahmezeiten

Probennahme	Halothan-konzentration	Probennahme	Halothan-konzentration
9^{10}- 9^{40}	0,08 ppm	9^{20}- 9^{50}	--
9^{40}-10^{10}	0,03 ppm	9^{50}-10^{20}	0,05 ppm
10^{10}-10^{40}	0,05 ppm	10^{20}-10^{50}	--
10^{40}-11^{10}	0,07 ppm	10^{50}-11^{20}	0,08 ppm
11^{10}-11^{40}	0,19 ppm	11^{20}-11^{50}	0,04 ppm
11^{40}-12^{10}	0,15 ppm	11^{50}-12^{20}	0,12 ppm
12^{10}-12^{40}	0,25 ppm	12^{20}-12^{50}	0,22 ppm
12^{40}-13^{10}	0,06 ppm	12^{50}-13^{20}	0,07 ppm
13^{10}-13^{40}	0,22 ppm	13^{20}-13^{50}	0,22 ppm
13^{40}-14^{10}	0,25 ppm	13^{50}-14^{10}	0,25 ppm
14^{10}-14^{40}	0,10 ppm		

Legende zu Abb. 16, S.40: Gegenüberstellung von infrarotspektroskopisch bzw. gaschromatographisch gemessenen Halothankonzentrationen in einem Operationssaal mit Klimaanlage und zentraler Narkotika-Absauganlage

a) kontinuierliche Infrarotmessung
b) gaschromatographisches Konzentrationsprofil (Personal- Air-Sampling), Sammeldauer 30 Minuten
c) wie b), jedoch um 10 Minuten zeitlich versetzt
d) wie c), jedoch nochmals um 10 Minuten versetzt

Abb.16: Legende s.S.39



2. 29.1.1976 (s.Abb.17, S.43)

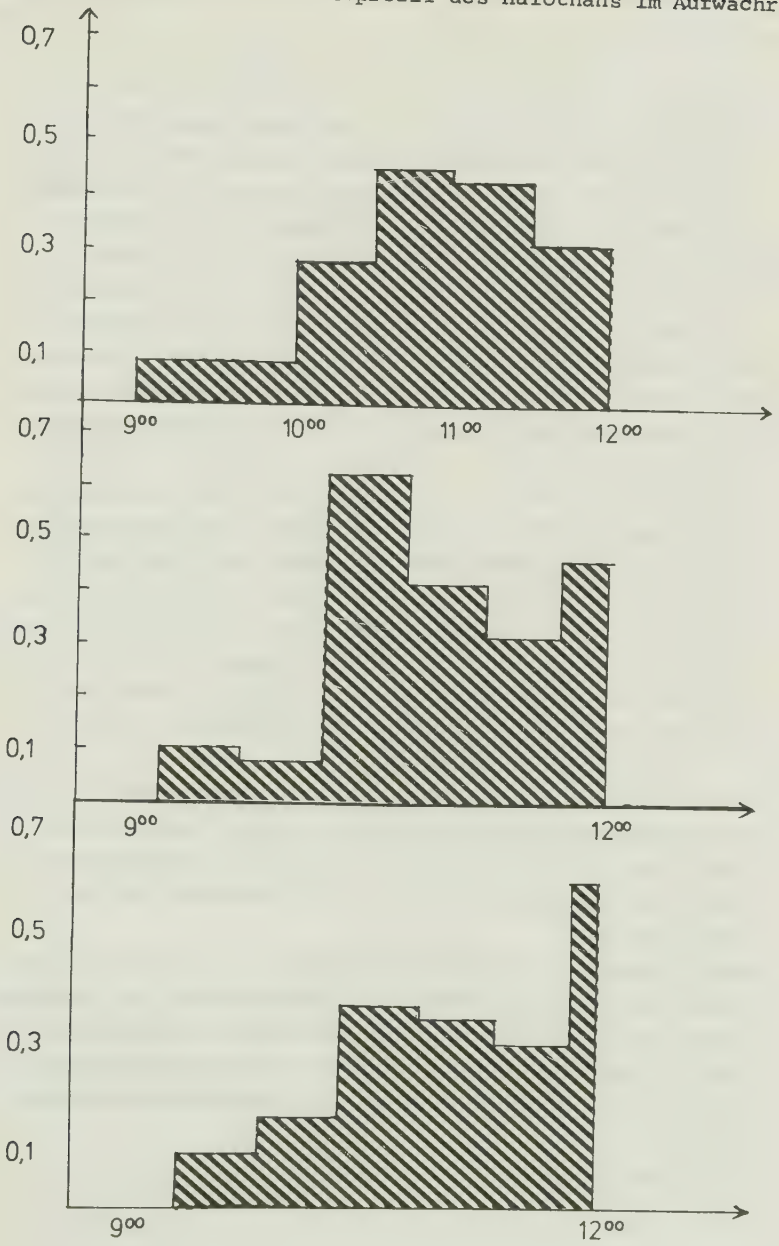
Messort: Aufwachraum der Intensivstation (mit Klimaanlage)
Insgesamt befanden sich an diesem Morgen 9 Patienten, die eine Vollnarkose mit Halothan bekommen hatten, für einige Stunden im Aufwachraum. Die kontinuierliche IR-Messung wurde abgebrochen, da die Halothankonzentration unter der Nachweisgrenze (1 ppm) des IR-Spektrometers lag, und wir mit intermittierend auftretenden Spitzenwerten nicht zu rechnen brauchten.

Tabelle der Messwerte S.42

Tabelle zu 2. - 29.1.1976:

Probennahme	Halothankonzentration	Probennahme	Halothankonzentration	Probennahme	Halothankonzentration
9^{00}- 9^{30}	0,08 ppm	9^{10}- 9^{40}	0,10 ppm	9^{20}- 9^{50}	0,10 ppm
9^{30}-10^{00}	0,08 ppm	9^{40}-10^{10}	0,08 ppm	9^{50}-10^{20}	0,17 ppm
10^{00}-10^{30}	0,27 ppm	10^{10}-10^{40}	0,63 ppm	10^{20}-10^{50}	0,38 ppm
10^{30}-11^{00}	0,45 ppm	10^{40}-11^{10}	0,42 ppm	10^{50}-11^{20}	0,36 ppm
11^{00}-11^{30}	0,43 ppm	11^{10}-11^{40}	0,32 ppm	11^{20}-11^{50}	0,31 ppm
11^{30}-12^{00}	0,31 ppm	11^{40}-12^{00}	0,46 ppm	11^{50}-12^{00}	0,62 ppm

Abb.17: Konzentrations-Zeitprofil des Halothans im Aufwachraum



DISKUSSION

Betrachtet man die Ergebnisse, die in der Literatur (34,36,42,44,50,93) angegeben sind mit unseren Zahlen, so ergibt sich eine gute Übereinstimmung, wenn man die hohen Werte von SCHULZE (75) nicht berücksichtigt.[1] BRUCE und LINDE (17) fanden Werte zwischen 0-49 ppm (Mittelwert 8,5 ppm) in der Raumluft und maximal 12,2 ppm in der Ausatemluft der Anästhesisten (Mittelwert 1,8 ppm).
In unserer ersten Messreihe in den alten, unklimatisierten Operationssälen fanden wir - je nach Größe - maximale Luftkonzentrationen von 8,8 - 12,1 ppm (großer OP, kein Halothanfilter) und 4,7 ppm (kleiner OP, mit Halothanfilter).
In der 1975 gestarteten Serie II zeigt sich deutlich der Effekt einer effizienten Klimaanlage: ohne Halothanfilter maximale Halothankonzentrationen bis 3 ppm bei Intubationsnarkosen, bis 7,6 ppm bei Maskennarkosen; mit Halothanfilter 0,5 - 2,5 ppm (Ausnahme: 5,71 ppm nach einer Extubation im OP). Zu dieser Zeit besaßen wir noch keine zentrale Narkotika-Absauganlage, sondern verwendeten an allen Narkosegeräten Halothanfilter der Firma Dräger.

Mit Messungen im neuen Operations-Trakt schlossen wir unsere Arbeit mit der Serie III ab. Unsere Operations-Säle sind jetzt mit Klimaanlage und der zur Zeit modernsten Narkotika-Absauganlage ausgestattet, deren Effizienz wir testen wollten.
Die Halothankonzentration in diesen Räumen bewegt sich zwischen 0 - 0,3 ppm und zwar unabhängig von der Größe des Operationssaals und der verwendeten Narkosetechnik, d.h., auch bei Maskennarkosen im halbgeschlossenen System und bei Spontanatmung fanden wir keine nennenswerten Konzentrationen.

[1] Bis 1000 ppm

Auffällig ist, daß das Anästhesiepersonal seit der Inbetriebnahme der Narkotika-Absauganlage jetzt auch kleinste Mengen von Halothan in der Raumluft wahrnimmt (Geruchsgrenze: 70 ppm) (55), z.B., wenn der Halothan-Vapor gefüllt wird oder wenn sich versehentlich die Einsteck-Kupplung der Narkotika-Absaugung in Park-Stellung befindet. Während der Verwendungszeit der Halothanfilter, die unbeabsichtigt oft länger als 8 Stunden in Benutzung waren, fielen die ständig vorhandenen geringen Halothankonzentrationen so gut wie nie auf.
Besonders aufschlußreich waren unsere Messergebnisse im Aufwachraum: hier fanden wir deutlich höhere Halothankonzentrationen als in den neuen Operationssälen (maximal 0,6 ppm), sodaß auch das dort arbeitende Pflegepersonal in die Gruppe der gefährdeten Personen aufgenommen werden muß.
Wie schon in früheren Arbeiten beschrieben (59,74), hängt die Halothankonzentration in der Raumluft von vielen Faktoren an:

- von der Größe und Belüftung des OP-s (Klimaanlage, Fenster, Türen usw.)
- vom angewendeten Narkosesystem (halbgeschlossen, halboffen)
- von der Narkosetechnik (ITN, Maske, Kuhn-System)
- von der Zahl und den Bewegungen des OP-Personals
- vom Narkosegerät (Dichtungen, Schläuche usw.)

Aufgrund der im ersten Teil der Arbeit zitierten Beobachtungen und Erkenntnisse erscheint es daher dringend geboten, wirkungsvolle Maßnahmen zur Vermeidung der chronisch unterschwelligen Halothan-Aufnahme aller in Operations-Sälen tätigen Personen zu ergreifen.

Prinzipiell anzustreben ist die Bestimmung eines MAK-Wertes (= maximale Arbeitsplatz-Konzentration), wie er für andere Halogenkohlenwasserstoffe bereits festgelegt wurde:

Beispiel:	Diäthyläther	400 ppm
	Chloroform	50 ppm
	Dichloräthan	20 ppm

Da aber bisher unbekannt ist, welche Konzentration der Narkosegase in welchem Zeitraum mit Wahrscheinlichkeit bleibende Schäden verursacht,ist die Festlegung eines MAK-Wertes für Halothan noch nicht möglich. Nur SCHÖNTUBE (7) hat für die DDR bereits einen MAK-Wert für Halothan festgelegt:

MAK 50 mg/m^3 bzw. 150 mg/m^3 (≙ 6,2 - 18,5 ppm)

Offensichtlich wird hier zwischen Dauer- und Spitzenkonzentrationen unterschieden. WHITCHER (9) gibt an, daß die Halothankonzentration in der Raumluft <1 ppm liegen sollte.
Bis zur endgültigen Lösung dieses Problems bleibt derzeit als Lösung des Problems nur die vollständige Elimination der angeschuldigten Narkosegase übrig (13).

MASSNAHMEN ZUR REINHALTUNG DER OP-RAUMLUFT

1.) Halothanfilter

Bei dieser Methode werden Narkosegase (Halothan, Ethrane, Äther) an Aktivkohle adsorbiert, das gefilterte Gas entweicht in die Raumluft. Der Filter hängt an einem Faltenschlauch, der auf die Clauberg-Tülle des Narkosegerätes aufgeschoben wird. Bei einer durchschnittlichen Dosierung

von 1 Vol. % Halothan und einem Frischgasflow von 4 l/min hat der Filter nach Angaben der Firma eine Aufnahmekapazität von 100 g Halothan, das entspricht einer Verwendungszeit von etwa 450 Minuten (31,55,57,88). Diese Angaben haben wir unter Laborbedingungen untersucht.

Versuchsaufbau:
Ein über einen Membrankompressor erzeugter und durch Trockentürme und Absorber gereinigter Luftstrom wurde durch ein Injektionsgefäß und anschließend durch den Halothanfilter geleitet. Nach Verlassen des Filters wurde der Luftstrom im Messkreislauf durch eine 20 m -Infrarot-Gaszelle gepumpt und die Halothankonzentration kontinuierlich registriert. Die Nachweisempfindlichkeit des Durchschlages betrug 1 ppm. Die Beladung des Filters erfolgte durch Injektion gleichvolumiger Teile flüssigen Halothans. in die Einspritzvorrichtung. Das leichtflüchtige Halothan wurde im Luftstrom mitgeführt und durchströmte den Filter. Die erschöpfte Adsorptionskapazität zeigte sich in einem scharfen Anstieg des Infrarotsignals. An dieser Stelle wurde der Versuch beendet und die tatsächlich aufgenommene Gesamtmenge an Halothan gravimetrisch bestimmt.

Ergebnis:	Filter	Einspritzmenge	Halothan-Aufnahme
	I	55 ml	101,17 g
	II	56 ml	99,43 g

Diese Werte stimmen mit den von der Firma angegebenen sehr gut überein.

Diese Filtermethode hat folgende Vorteile:
- einfach, überall anwendbar, als vollwertige Übergangslösung von den Behörden anerkannt

Nachteile:

- Lachgas wird nicht adsorbiert
- wird der Filter nach einer Halothannarkose längere Zeit nicht benutzt (z.B. Wochenende), so diffundiert das adsorbierte Halothan durch den Filter und tritt in die Raumluft über, d.h. der Filter wird schon vor der angegebenen Zeit insuffizient (55)
- unverhältnismäßig teuer, da nur begrenzt benutzbar

2.) Narkotika-Absaugegerät

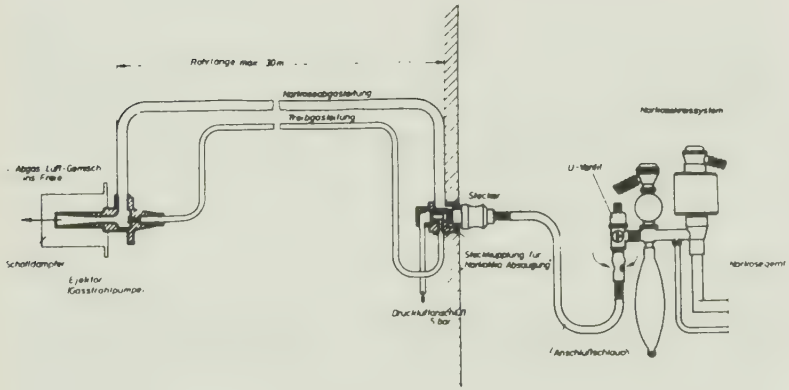
Beim Vorhandensein einer zentralen Vakuumanlage im Operationssaal können die Narkosegase über ein Narkotika-Absaugegerät in die Zentralanlage abgesaugt werden. Durch einen von der Clauberg-Tülle des Narkosegerätes zum Narkotika-Absaugegerät führenden Faltenschlauch werden die Überschußgase aufgefangen und aus dem Absaugegerät kontinuierlich durch einen Vakuumschlauch abgeführt. Durch Mitsaugen von Raumluft wird ein Sog am Überdruckventil vermieden.

Nachteile:

- Solange Zündquellen in der Anlage nicht ausgeschlossen sind, dürfen nur nichtbrennbare Narkotika abgesaugt werden, es sei denn, es werden explosionsgeschützte Motoren eingebaut
- Es entsteht ein Leck in der Vakuumanlage

3.) Ejektor-Absauganlage (s. Abb. 18)

Über eine Spezial-Steckkupplung erzeugt ein druckluftbetriebener Ejektor einen konstanten Luftstrom. Das intermittierend austretende, überschüssige Narkosegas wird aus der am Überdruckventil des Kreissystems befestigten Anschlußmuffe abgesaugt und entweder direkt in's Freie oder in den OP-Abluftkanal geführt. Damit durch den Sog das Narkose-Patientensystem nicht beeinflußt wird, besitzt die auf die Clauberg-Tülle aufgesteckte Anschlußmuffe Seitenöffnungen, durch die permanent Raumluft angesaugt wird. Für jeden Anästhesiearbeitsplatz ist ein Ejektor notwendig. Mit diesem Prinzip können auch brennbare Inhalations-Narkotika wie Äther und Cyclopropan beseitigt werden.



Funktionsschema der druckluftbetriebenen Ejektor-Absaugevorrichtung

Abb.18: Funktionsschema der Ejektoranlage der Firma Dräger

Die bisher einzige Lücke in diesem System waren die Kindernarkosen im halboffenen System. Da hierbei keine Rückatmung stattfindet, treten die überschüssigen Narkosegase direkt in Atemhöhe des Anästhesisten in die Raumluft über. Die Firma Dräger hat nun für das Kuhn-System einen durchsichtigen Latexgummibeutel konstruiert, der über den Atembeutel gestreift wird und einen passenden Anschluß für die Ejektoranlage bzw. den Halothanfilter besitzt. Die Auslaßbohrung des Atembeutels ist sichtbar und indirekt mit dem Daumen verschließbar. Durch diese relativ einfache Methode wird verhindert, daß bei diesen Narkosen Narkosegase in die Raumluft gelangen.

ZUSAMMENFASSUNG

Seit einigen Jahren nimmt man an, daß die chronische Inhalation von Narkosegasen durch das Anästhesie- und Operationspersonal möglicherweise zu Gesundheitsstörungen führen kann. Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, zu klären, wie hoch die Halothan-Konzentrationen in den Operations-Sälen unter verschiedenen Bedingungen waren und welche Maßnahmen man gegen zu hohe Verunreinigungen ergreifen kann.

Wir hatten in unserer Klinik infolge von Umbaumaßnahmen, die während der Entstehungszeit der Arbeit getätigt wurden, Gelegenheit, Halothan-Konzentrationen unter den verschiedensten Bedingungen zu testen. Anfänglich untersuchten wir die Konzentrationen unter denkbar schlechtesten Voraussetzungen in nicht klimatisierten, kleinen OP -Räumen, wobei ohne jegliche Schutzvorrichtungen zum Abfangen überschüssiger Narkosegase gearbeitet wurde.

Dann konnten in klimatisierten, größeren OP-Sälen mit Halothan-Filtern am Überschußventil der Narkoseapparate weitere Konzentrationsbestimmungen durchgeführt werden. Schließlich fanden wir nach Abschluß der Umbauten moderne, große Operations-Säle mit hoher Luftumwälzung durch Klimatisierung und dem Einbau einer modernen Ejektoranlage zur Narkosegasabsaugung vor. Im Hinblick auf die zu erwartenden Konzentrationen variierten also die Versuchsbedingungen für die Untersuchungen von schlecht bis denkbar gut.

Folgende analytische Methoden kamen zur Anwendung:

1.) Gaschromatographische Bestimmung der Halothankonzentrationen aus einzelnen Stichproben.

2.) GC-Headspace-Analyse der durch Aktivkohle adsorbierten organischen Luftverunreinigungen. Die Probensammlung erfolgte durch das Personal-Air-Sampling-Prinzip (PAS), d.h. durch kontinuierliche Probennahme in bestimmten, aufeinanderfolgenden Zeitintervallen. Die Konzentrations-Integralwerte der einzelnen Zeitintervalle wurden mit einem speziellen Dampfraum-GC-Verfahren gemessen. Diese Methode ist sehr empfindlich und äußerst zuverlässig, außerdem einfach anwendbar und billig. Sie eignet sich zur Bestimmung von Konzentrations-Durchschnittswerten für - nach Belieben gewählte - Zeitintervalle und ist derzeit die beste Routinemethode zur Ermittlung des Ausmaßes der Exposition mit organischen Luftverunreinigungen.

3.)Kontinuierliches infrarotspektrometrisches Monitoring
Diese Methode wurde zusätzlich angewandt, um die zeitliche Abfolge der Halothan-Konzentration im OP-Raum zu dokumentieren. Sie ergibt eine vollständige Datenserie über die Luftverunreinigung der OP's durch Halothan, erfaßt also auch einzelne Spitzenkonzentrationen, ist jedoch wesentlich unempfindlicher und störanfälliger als die oben beschriebene PAS-Methode.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen lassen sich kurz folgendermaßen zusammenfassen:

In guter Übereinstimmung mit Werten aus der Literatur fanden wir bei offenem Austritt der Narkosegase über das Überschußventil in die Raumluft Halothan-Konzentrationen von 8,8 - 12,1 ppm. In besser ventilierten Räumen mit suffizienter Klimaanlage reicherte sich weniger Narkosegas an: ohne Halothanfilter fanden wir nur noch Konzentrationen um 3 ppm bei Intubationsnarkosen und bis zu 7,6 ppm bei Maskennarkosen.
Als relativ gut schützend erwies sich die Anwendung der Dräger-Halothanfilter. Bei konsequenter, korrekter Anwendung dieser Filter sank die Halothankonzentration auf 0,5 - 2,5 ppm. Will man aber einen Wert unter 1 ppm anstreben, so kann man dies nur mit Hilfe einer separaten Ejektoranlage für überschüssiges Narkosegas erreichen. Die Halothan-Konzentration in derartig modern ausgerüsteten Räumen bewegt sich in den Bereichen 0,0 - 0,3 ppm und außerdem hat man den Vorteil der zusätzlichen Eliminierung anderer Narkosegase, wie z.B. des Stickoxyduls. Ferner war interessant festzustellen, daß im Aufwachraum trotz guter Klimatisierung höhere Halothan-Konzentrationen (um 0,6 ppm) zu finden waren, als in unseren modernen Operationssälen mit Ejektoranlage.
Aus den obigen Messungen lassen sich einige Rückschlüsse ziehen: ohne eine der beschriebenen Vorrichtungen zur Narkosegaseliminierung sollte heute nicht mehr in Operationssälen gearbeitet werden. Falls - was leider immer noch praktiziert wird - keine Schutzmaßnahmen getroffen werden, ist zumindestens eine Begrenzung der ununterbrochenen Einsatzzeit für Anästhesisten auf 5 Stunden am Narkosegerät zu fordern, sofern mit halogenierten Kohlenwasserstoffen gearbeitet wird. Anzustreben ist eine verbindliche Auflage an die Krankenhausträger, daß innerhalb einer absehbaren Frist der Einbau einer suffizienten Absauganlage vorzunehmen ist.

Unterstützt wird diese Bestrebung schon heute durch die Berufsgenossenschaft, überwacht werden könnte sie durch Institute der Arbeitsmedizin und staatliche Stellen wie Gesundheits- oder Gewerbeaufsichtsämter.

LITERATURVERZEICHNIS

1. AIRAKSINEN,M.M., ROSENBERG,P.H., TAMMISTO,T.
A possible mechanism of toxicity of trifluoroethanol and other halothane metabolites
Acta pharmacol.toxicol. 28, 229 - 234 (197o)

2. ALLOTT,P.R., STEWARD,A., FLOCK,V., MAPLESON,W.W.
Variation with Temperature of the Solubilities of inhaled Anaesthetics in Water, Oil and Biological Media
Brit.J.Anaesth. 45, 294 - 3oo (1973)

3. ALTER,H., MAYR,J., WIDMANN,T.
Liver Damage Due to the Use of Halothane
Excerpta Medica, Internat. Congress Series, No. 261, F 12/144

4. ALTER,H.
Leberschäden durch Halothane
In: Schädigungen des Anästhesie-Personals durch Narkosegase und -dämpfe
Springer-Verlag, Berlin 1975

5. AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS
Ad Hoc Committee: Occupational disease among operating room personnel - A national study
Anesthesiology 41, 321 - 34o (1974)

6. ASKROG,V.F.
Teratogenic effects of volatile anesthetics
Third European Anesthesiology Conference Prague 197o 13/01

7. ASKROG,V.F., HARVALD,B.
Teratogen effekt af inhalationsanaestetika
Nord.Med. 83, 498 - 5oo (197o)

8. ASKROG,V.F.
Effects of exposure to inhalation of anesthetics and how to avoid them
In: Schädigungen des Anästhesie-Personals durch Narkosegase und -dämpfe
Springer-Verlag, Berlin 1975

9. ATALLAH,M.M., GEDDES,I.C.
The gas chromatographic estimation of halothane in blood using electron capture detector unit
Brit.J.Anaesth. 44, 1035 - 1039 (1972)

10. ATALLAH,M.M., GEDDES,J.C.
Metabolism of Halothane during and after anaesthesia in man
Brit.J.Anaesth. 45, 464 - 470 (1973)

11. BASFORD,A.B., FINK,B.R.
The teratogenicity of halothane in the rat
Anesthesiology 29, 1167 - 1173 (1968)

12. BELFRAGE,S., AHLGREN,I., AXELSON,S.
Halothane hepatitis in anaesthesists
Lancet 2, 1466- 1468 (1966)

13. BELLWINKEL,H.
Zur Verhütung von Schädigungen durch Narkose-Gase und -Dämpfe
In: Schädigungen des Anästhesie-Personals durch Narkosegase und -dämpfe
Springer-Verlag, Berlin 1975

14. BRODY,G.L., SWEET,R.B.
Halothane anesthesia as possible cause of massive hepatic necrosis
Anesthesiology 24, 29 - 37 (1963)

15. BRUCE,D.L., KOEPKE,J.A.
Changes in granulopoesis in the rat associated with prolonged halothane anaesthesia
Anesthesiology 27, 811 - 816 (1966)

16. BRUCE,D.L., LINDE,H., ECKENHOFF,J.
Causes of Death Among Anesthesists: A 2o year survey
Anesthesiology 29, 565 - 569 (1968)

17. BRUCE,D.L., LINDE,H.W.
Halothane Content in Recovery Room Air
Anesthesiology 36, 517 - 518 (1972)

18. BUNKER,J.P., BLUMENFELD,C.M.
Liver necrosis after halothane anaesthesia
Cause or coincidence?
New Engl.J.Med. 268, 531 - 534 (1963)

19. BUNKER,J.P., FORREST W.H., MOSTELLER,I., VANDAM,L.D.
a) Summary of the national halothane study. Possible association between halothane anesthesia and post-operative hepatic necrosis
J.A.M.A. 197, 775 - 788 (1966)
b) The national Halothane Study
Washington DC, Government Printing Office, 1969

2o. CARR,D.H.
Anesthetic induced abortion?
Anesthesiology 35, 335 - 336 (1971)

21. CASCORBI,H.F., BLAKE,D.A., HELRICH,M.
Differences in the biotransformation of halothane in man
Anesthesiology 32, 119 - 123 (197o)

22. CASCORBI,H.F., GRAVENSTEIN,J.S.
Parenchymschäden von Halothan und Methoxyfluran
Anästhesist 2o, 413 - 416 (1971)

23. CASCORBI,H.F.
Berufskrankheiten amerikanischer Anästhesisten
In: Schädigungen des Anästhesie-Personals durch Narkosegase und -dämpfe
Springer-Verlag, Berlin 1975

24. CLAUBERG,G.
Untersuchungen über den Einfluß von Inhalationsnarkose und Operation auf die Leberfunktion unter besonderer Berücksichtigung des Halothan
Anästhesist 19, 317 - 328, 387 - 392 (197o)

25. COHEN,E.N. HOOD,N.
Application of low temperature autoradiography to studies of the uptake and metabolism of volatile Anesthetics in the Mouse
Anesthesiology 31, 553 - 559 (1969)

26. COHEN,E.N., BELLVILLE,J.W., BROWN,B.W.
Anesthesia, pregnancy and miscarriage: a study of operating room nurses and anesthesists
Anesthesiology 35, 343 - 347 (1971)

27. COHEN,P.J.
Effect ofanaesthetics on mitochondrial function
Anesthesiology 39, 153 - 164 (1973)

28. CORBETT,TH.H., BALL,G.L.,
Respiratory Excretion of Halothane after Clinical and Occupational Exposure
Anesthesiology 39, 342 - 345 (1973)

29. CORBETT,TH.H.; CORNELL,R.G., ENDRES,J.L., LIEDING,K.
Birth Defects among Children of Nurse-anesthesists
Anesthesiology 41, 341 - 344 (1974)

3o. DOENICKE,A., HEINRICH,G., BÖLL,K.F., PAUSA,H.,
WALTER,G., HAEHL,M.A.
Teratogene Schäden durch Narkotika
In: Schädigungen des Anästhesie-Personals durch
Narkosegase und -dämpfe
Springer-Verlag, Berlin 1975

31. EICHLER,J., KUKULINUS,K., NAUMANN,P.
Über das Aufnahmevermögen von Halothanfiltern
Anästh. Inform. 4, 123 -128 (1972)

32. EICHLER,J., HANF,D., PRIBILLA,O.
Der Halothan-Gehalt im Blut und in der Ausatemluft
von Anästhesisten
Anästh. Inform. 7, 258 - 259 (1974)

33. EICHLER,J., HANF,D., PRIBILLA,O.
Der Halothan-Gehalt im Blut und in der Ausatemluft
von Patienten und Anästhesisten
In: Schädigungen des Anästhesie-Personals durch
Narkosegase und -dämpfe
Springer-Verlag, Berlin 1975

34. ESSING,H.-G., KAYSSER,G., SCHÄCKE,G., SCHALLER,K.-H.,
WELTLE,D., THÜRAUF,J.
Prävention einer Halothanbelastung des OP-Personals
durch Entsorgungsverfahren
In: Ergonometrische Aspekte der Arbeitsmedizin
15. Jahrestagung d. Dt. Gesellschaft f. Arbeitsmedizin
A.W. Gentner-Verlag, Stuttgart

35. GELBIČOVA-RUŽICKOVA,J., NOVAK,J., JANAK,J.
Application of the Method of Chromatographic Equilibration to Air Pollution Studies
The Determination of Minute Amounts of Halothane in the Athmosphere of an Operating Theatre
J. of Chromatography 64, 15 - 23 (1972)

36. GÖTHE,C.J., ÖVRUM,P., HALLEN,B.
Exposure to anesthetic gases and ethanol during work in operating rooms
Scand. j. work environ. & health 2, 96 - 1o6 (1976)

37. GÖTZ,E.
Der Einfluß von Halothan auf Syntheseleistungen und Sauerstoffverbrauch der Leber
In: Schädigungen des Anästhesie-Personals durch Narkosegase und -dämpfe
Springer-Verlag, Berlin 1975

38. GORDON,J.
Jaundice associated with Halothane anesthesia
Anaesthesia 18, 299 - 3o2 (1963)

39. GOSTOMZYK,J.G.
Bestimmung der Narkosegas-Konzentration im Blut mit der Dampfraum-Gaschromatographie
Anästhesist 2o, 212 - 215 (1971)

4o. GOSTOMZYK,J.G., EISELE,G., AHNEFELD,F.W.
Chronische Narkosegasbelastung des Anästhesiepersonals im Operationssaal
Anästhesist 22, 469 - 474 (1973)

41. GOSTOMZYK,J.G., AHNEFELD,H.
Die Belastung des Anästhesiepersonals mit Lipoid-löslichen Narkose - Gasen und Dämpfen
In: Schädigungen des Anästhesie-Personals durch Narkosegase und -dämpfe
Springer-Verlag, Berlin 1975

42. HALLEN,B., EHRNER-SAMUEL,H., THOMASON,H.
Measurements of Halothane in the Athmosphere of an operating theatre and in expired air and blood of the personnel during routine anaesthetic work
Acta anaesth. Scand. 14, 17 - 27 (197o)

43. HARDER,H.J.
Anfragen aus der Praxis: Besteht eine Gefährdung des Anästhesisten durch jahrelange Halothan-Inhalation bei Narkosedurchführung?
Z. prakt. Anästh. 6, 466 - 468 (1971)

44. HÖVENER,B., LINK,J.
Operationssaalkonzentrationen von Halothan und ihre Beeinflussung durch verschiedene Ableitungen
Anästhesist 25, 68 - 71 (1976)

45. JENKINS,L.C.
Chronic exposure to anaesthetics: A toxicity problem?
Canad. Anaesth. Soc. J. 2o, 1o4 - 12o (1973)

46. KLATSKIN,G.
Toxic and drug induced hepatitis
In: Diseases of the liver, S. 453
J.B. Lippincott, London-Philadelphia (1963)

47. KLATSKIN,G., KIMBERG,D.V.
Recurrent hepatitis attributable to halothane sensitization in an anaesthesist
New Eng. J. Med. 28o, 515 - 522 (1969)

48. KELLING,G.
Über die Beseitigung der Narkosedämpfe aus dem Operationssaale
Zbl. Chir. 45, 6o2 - 6o6 (1918)

49. KESSLER,G., KREYBIG,TH.V.
Tierexperimentelle Studie über die Wirkung von Halothan auf die Gravidität
Anästh. prax. 9, 25 - 28 (1974)

5o. KRAUSE,U.
Messungen der Halothankonzentration am Arbeitsplatz der Anästhesisten
In: Schädigungen des Anästhesie-Personals durch Narkosegase und -dämpfe
Springer-Verlag, Berlin 1975

51. LABANCZ,K., GROSZ,G., GYETVAI,L., VIMLATI,R., ROZSA,I.
Zur Frage gesundheitlicher Schädigung des Anästhesisten durch chronische Inhalation von Halothan und Methoxyfluran
Anästhesist 22, 51 - 54 (1973)

52. LINDENBAUM,J., LEIFER,E.
Hepatic necrosis associated with halothane anaesthesia
New Eng. J. Med. 268, 525 - 53o (1963)

53. LUTZ,H.
Labor- und Kontrollverfahren:
Halothan - Index. Ein Vorschlag zur Definition der mittleren Halothankonzentration
Z. prakt. Anästh. 5, 347 - 349 (197o)

54. MAPLESON,W.W., ALLOTT,P.R., STEWARD,A.
The variability of Partition Coefficients for Halothane in the Rabbit
Brit.J. Anaesth. 44, 656 - 661 (1972)

55. MAYR,S., ALTER,H., WIDMANN,R.
Untersuchungen über die Wirksamkeit eines narkosegasabsorbierenden Filters
Z. Prakt. Anästh. 8, 183 - 186 (1973)

56. MEHTA,S., COLE,W.J., CHIARI,J., LEWIN,K.
Operating Room Air Pollution: Influence of Anesthetic Circuit, Vapour Concentration, Gas Flow and Ventilation
Canad. Anaesth. Soc. J. 22, 265 - 274 (1975)

57. OEHMIG,H.
Techn. Aspekte bei der Beseitigung von Narkosegasen aus der Operationssaalluft
In: Schädigungen des Anästhesie-Personals durch Narkosegase und -dämpfe
Springer-Verlag, Berlin 1975

58. PARONETTO,F., POPPER,H.
Lymphocyte stimulation induced by halothane in patients with hepatitis following exposure to halothane
New Eng. J. Med. 283, 277 - 28o (197o)

59. PAULINI,K., GOSTOMZYK,J.G. BLUCKE,G., AHNEFELD,F.W.
Gaschromatograph. biochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen an Ratten nach mehrmaligen Einzel- und Kombinationsgaben von Phenobarbital und Halothane
Anästhesist 21, 35o - 357 (1972)

6o. PERTHES,G.
Schutz der am Operationstisch Beschäftigten vor Schädigung durch die Narkosegase
Zbl. Chir. 52, 852 - 854 (1925)

61. POPPER,H., SCHAFFNER,F.
Drug-induced hepatic injury
Ann. Int. Med. 51, 123o - 1252 (1959)

62. RAVENTOS,J.
The action of fluothane - A new volatile anaesthetic
Brit.J. Pharmacol. 11, 394 - 4o9 (1956)

63. REHDER,K., FORBES, J., ALTER,H., HESSLER,O., STIER,A.
Halothan Biotransformation in Man
A Quantitative Study
Anesthesiology 28, 711 - 715 (1967)

64. RIETBROCK,J.
Zur Frage der Leberschädigung durch halogenierte Inhalationsnarkotika
Anästh. Inform. 6, 24o - 244 (1973)

65. RIETBROCK,J.
Tierexperimentelle Untersuchungen der Leberfunktion unter Ethrane und Halothan
Proceeding of the First European Symposium on Modern Anesthetic Agents, Hamburg 1973
Ed. P. Lawin, R. Beer, Springer-Verlag,
Heidelberg 1974

66. RIETBROCK,J.
Zur Leberschädigung durch Halothan
In: Schädigungen des Anästhesie-Personals durch Narkosegase und -dämpfe
Springer-Verlag, Berlin 1975

67. ROMMEL,A.J.
Zur Frage der beruflichen Schädigung des Anästhesisten durch Halothandämpfe
Diss. Tübingen 1971

68. RUTLEDGE,CH.O., SEIFEN,E., ALPER,M.H., FLACKE,W.
Analysis of Halothane in Gas and Blood by Gas Chromatography
Anesthesiology 24, 862 - 867 (1973)

69. SAWYER,D.C., EGER,E.J., BAHLMAN,S.H., CULLEN,B.F., IMPELMANN,D.
Concentration dependance of hepatic halothane metabolism.
Anesthesiology 34, 23o - 234 (1971)

7o. SCHAUDE,G.
Cytologische Leberveränderungen nach chronischer Anwendung von Halothan und Methoxyfluran im Tierexperiment
In: Schädigungen des Anästhesie-Personals durch Narkosegase und -dämpfe
Springer-Verlag, Berlin 1975

71. SCHÖNTUBE,E.
Halan-Arbeitsplatzkonzentration in Operationssälen
Spurenanalyse des 1,1,1 - Trifluor-2-brom-2-chloräthans mit der gaschromatographischen Phasengleichgewichtsmethode von Novak, Vasak und Janak
Z. ges. Hyg. 17, 476 - 483 (1971)

72. SCHÖNTUBE,E.K., GNAUCK,G.
Spurenanalyse des 1,1,1-Trifluor-2-brom-2-chlor-äthans (Halan) in Operationssälen mit der gas-chromatiographischen Direktinjektions-Technik
Z. ges. Hyg. 17, 559 - 565 (1971)

73. SCHÖNTUBE,E.K.
Problematik der Einwirkung gas- und dampfförmiger Narkotika auf das im Operationssaal tätige Personal
Zbl. Chir. 99, 1633 - 1638 (1974)

74. SCHULZE,H.H., KÄSTNER,D., LANGE,P.
Zur Frage der chronischen Toxizität von Halothan-konzentrationen in der Operationssaalluft
Anästhesist 18, 378 - 381 (1969)

75. SCHULZE,H.H., KÄSTNER,D.
Aktuelle Probleme und Stellungnahme zur Frage der chronischen Leberschädigung durch Halothan beim Anästhesiepersonal
Anästhesist 22, 47 - 5o (1973)

76. SECHZER,P.H., LINDE,H.W., DRIPPS,R.D., PRICE,H.L.
Uptake of halothane by the human body
Anesthesiology 24, 779 - 783 (1963)

77. SIMPSON,B.R., STRUNIN,L., WALTON,B.
The halothane dilemma: A case for the defence
Brit. Med. J. 4, 96 - 1oo (1971)

78. SPIERDIJK,J., FELDMAN,S.A.
The Dangers of Anaesthetic agents to personnel working in operating theatres
In: Anaesthesia and Pharmaceutics
Leiden University Press 1972

79. SPIERDIJK,J., BURM,A.G., BOSSERS,P.A.
VAN BEUKERING,F.C., VAN GUNST,E.
Distribution of Anesthetic gases in an operating room (preliminary report)
In: Schädigungen des Anästhesie-Personals durch Narkosegase und -dämpfe
Springer-Verlag, Berlin 1975

80. STEWARD,A., ALLOTT,P.R., COWLES,A.L., MAPLESON,W.W.
Solubility Coefficients for inhaled anaesthetics for water, oil and biological media
Brit. J. Anaesth. 45, 282 - 293 (1973)

81. STIER,A.
Trifluoroacetic acid as metabolite of halothane
Biochem. Pharmacol. 13, 1544 - 1545 (1964)

82. STIER,A., ALTER,H., HESSLER,O., REHDER,K.
Urinary excretion of bromide in the halothane anesthesia
Anesth. + Analg. 43, 723 - 728 (1964)

83. STIER,A., ALTER,H.
Stoffwechselprodukte des Halothane im Urin
Anästhesist 15, 154 - 155 (1966)

84. STIER,A.
The biotransformation of halothane
Anesthesiology 29, 388 - 390 (1968)

85. STOELTING,R.K., LONGSHORE,R.E.
The effects of temperature on Fluroxene, Halothane and Methoxyflurane
Blood-Gas and Cerebrospinal-Fluid-Gas-Partition Coefficients
Anesthesiology 36, 503 - 505 (1972)

86. STOELTING,K.R.
Halothane and Methoxyflurane Concentrations in end-tidal Gas, arterial Blood, and Lumbar Cerebrospinal Fluid
Anesthesiology 33, 384 - 388 (1973)

87. STOESSEL,J., KALFF,G.
Das Risiko von akuter und chronischer Anästhetika-Exposition für Operations-Personal und bestehende Gravidität
Z. prakt. Anästh. 8, 311 - 315 (1973)

88. STRECKER,H.
Techn. Möglichkeiten der Beseitigung von Narkoseüberschußgasen aus dem Operationssaal
In: Schädigungen des Anästhesie-Personals durch Narkosegase und -dämpfe
Springer-Verlag, Berlin 1975

89. STRUNIN,L., SIMPSON,B.R.
Halothane in Britain today
Brit. J. Anaesth. 44, 919 - 924 (1972)

9o. TEMPLE,R.L., COTE,R.A. GORENS,S.W.
Massive hepatic necrosis following general anesthesia
Anesth. & Analg. 41, 586 - 592 (1962)

91. TOUW,PH.J., WILMS,H., GIEBEL,O.
Narkosegaskonzentrationen in der Operationssaalluft unter verschiedenen Bedingungen
In: Schädigungen des Anästhesie-Personals durch Narkosegase und -dämpfe
Springer-Verlag, Berlin 1975

92. UEHLEKE,H., HELLMER,K.H., TABARELLI-POPLAWSKI,S.
Metabolic Activation of Halothane and its covalent Binding to liver Endoplasmic Proteins in vitro
Naunyn - Schmiedeberg's Arch.
Pharmacol. 297, 39 - 52 (1973)

93. YAMAMURA,H., WAKASUGI,B., SATO,S., TAKEBE,Y.
Gas Chromatographic Analysis of Inhalation Anesthetics in Whole Blood by an Equilibration Method
Anesthesiology 27, 311 - 317 (1966)

94. VAISMAN,A.J.
Arbeitsbedingungen in den Operationsräumen und ihr Einfluß auf die Gesundheit der Anaesthesiologen
Übersetzung aus dem Russischen
Eksper. Chir. Anesthesiol. 3, 44 - 49 (1967)

95. WALTS,L.F., FORSYTHE,A.B., MOORE,J.G.
Occupational disease among operating room personnel
Anesthesiology 42, 608 - 611 (1975)

96. WHITCHER,CH.E., COHEN,E.N., TRUDELL,J.R.
Chronic Exposure to Anesthetic Gases in the Operating Room
Anesthesiology 35, 348 - 353 (1971)

97. WITTMANN,R., DOENICKE,A., HEINRICH,H., PAUSCH,H.
Fehler und Gefahren: Die abortive Wirkung von Halothan
Anästhesist 23, 30 - 35 (1974)

Anhang zum Literaturverzeichnis:

98. BENCSÁTH,F.A., DRYSCH,K., WEICHARDT,H.
Messung von Halothan in der Raumluft von Operationsräumen
Bericht an den Vorsitzenden der Senatskommission der DFG zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe.
März 1976

99. BENCSÁTH,F.A., DRYSCH,K., WEICHARDT,H
Unifiable Gas Chromatographic Determination of Volatile Organics in Air in Wide Concentration Range by Head-Space Analysis of Charcoal Adsorbate
Vortrag an der IV. Internat. Konferenz der "MEDICHEM" Occup. Health in the Chem. Ind., Sept. 1976, Haifa

loo. Weichardt,H., BENCSATH,F.A., DRYSCH,K.
Standardisierbare gaschromatograph. Bestimmung der organ. Lösungsmittel in der Luft.
Vortrag bei der Jahrestagung der Dt. Gesellsch. f. Arbeitsmedizin vom 5.- 8. Mai 1976, Köln

Mein besonderer Dank gilt meinem Chef, Herrn Professor Dr. G. Clauberg, dem ich nicht hur das Thema der Arbeit verdanke, sondern der mich auch im Verlauf der Ausarbeitung ständig unterstützte.
Außerdem danke ich Herrn Professor Dr. H. Weichardt, dem Direktor des Instituts für Arbeitsmedizin und seinen Mitarbeitern, Herrn Dr. Bencsàth und Herrn Drysch, die die gesamte Auswertung unserer Messungen vorgenommen haben. Ohne ihre Hilfe wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Lebenslauf

Am 28.9.1947 wurde ich, Sabine Pirschel, geb. Ottmar, als Tochter des Theologen Gerhard Ottmar und seiner Frau Ilse, geb. Schröder in Tübingen geboren.

1954 - 1958	Besuch der Grundschule
1958 - 1964	Besuch des Albert-Schweitzer-Gymnasiums Crailsheim
1964 - 1966	Beendigung der Gymnasialzeit und Abitur am Kepler-Gymnasium in Tübingen
1967	Beginn des Medizinstudiums in Tübingen
23.3.1968	naturwissenschaftliche Vorprüfung
7.1o.1969	ärztliche Vorprüfung
3o.1.1973	Staatsexamen
1973 - 1974	Medizinalassistentenzeit an der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik und der Medizinischen Universitätsklinik in Tübingen In dieser Zeit Themenstellung und Beginn der Voruntersuchungen für die Dissertation bei Prof. Dr. G. Clauberg

Seit April 1974 arbeite ich im Rahmen der anästhesiologischen Facharztausbildung als Assistentin in der Berufsgenossenschafltichen Unfallklinik. In dieser Zeit Durchführung des experimentellen Teils der Arbeit in Zusammenarbeit mit dem Institut für Arbeitsmedizin.